

Departement für Nutztiere, Ambulanz und Bestandesberatung  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. Ueli Braun

## **Perzeption von Zoonosen in der Veterinärmedizin und Gesellschaft**

Transdisziplinäre Untersuchung in Natur- und Geisteswissenschaft

Veterinärmedizinischer Teil

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Claudio Paganini**

Tierarzt  
von Brusio (GR)

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med. vet. Michael Hässig, Referent  
Prof. Dr. phil I Madeleine Herren, Korreferentin

Zürich 2005

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>4</b>
<b>Summary .....</b>	<b>5</b>
<b>Riassunto .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1. Transdisziplinärer Ansatzpunkt.....	8
1.2. Fragestellung im Gesamtprojekt .....	10
1.3. Ziel des Veterinärmedizinischen Teils.....	11
<b>2. Material und Methode .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Resultate .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Bovine Spongiforme Enzephalopathie .....</b>	<b>17</b>
3.1.1. Symptomatik .....	17
3.1.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon?.....	17
3.1.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?.....	17
3.1.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben? .....	18
3.1.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert? .....	19
3.1.2. Diagnostik .....	19
3.1.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?.....	19
3.1.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden? .....	20
3.1.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt? .....	22
3.1.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?.....	27
3.1.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert? .....	28
3.1.3. Therapie.....	31
3.1.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt? .....	31
3.1.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?.....	31
3.1.4. Bekämpfung .....	32
3.1.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft? .....	32
3.1.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert? .....	32
3.1.5. Tierseuche .....	33
3.1.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?.....	33
3.1.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert? .....	33
3.1.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt? .....	34
3.1.6. Ursache.....	35
3.1.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen? .....	35
3.1.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt? .....	36
3.1.7. Übertragungswege.....	37
3.1.8. Epidemiologie .....	39
3.1.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen? .....	39
3.1.8.2. Welche Statistik wurde angewendet? .....	39
3.1.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse.....	40
3.1.10. Evaluation.....	42
3.1.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt? .....	42
3.1.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt? .....	45
<b>3.2. Brucellose .....</b>	<b>46</b>
3.2.1. Symptomatik .....	46
3.2.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon?.....	46

3.2.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?.....	47
3.2.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben? .....	47
3.2.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert? .....	48
<b>3.2.2. Diagnostik .....</b>	<b>51</b>
3.2.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?.....	51
3.2.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden? .....	52
3.2.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt? .....	54
3.2.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?.....	57
3.2.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert? .....	58
<b>3.2.3. Therapie.....</b>	<b>66</b>
3.2.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt? .....	66
3.2.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?.....	71
<b>3.2.4. Bekämpfung .....</b>	<b>75</b>
3.2.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft? .....	75
3.2.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert? .....	82
<b>3.2.5. Tierseuche .....</b>	<b>82</b>
3.2.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?.....	82
3.2.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert? .....	83
3.2.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt? .....	85
<b>3.2.6. Ursache.....</b>	<b>85</b>
3.2.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen? .....	85
3.2.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt? .....	86
<b>3.2.7. Übertragungswege.....</b>	<b>87</b>
<b>3.2.8. Epidemiologie .....</b>	<b>91</b>
3.2.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen? .....	91
3.2.8.2. Welche Statistik wurde angewendet? .....	92
<b>3.2.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse.....</b>	<b>93</b>
<b>3.2.10. Evaluation.....</b>	<b>96</b>
3.2.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt? .....	96
3.2.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt? .....	97
<b>3.3. Neosporose .....</b>	<b>98</b>
<b>3.3.1. Symptomatik .....</b>	<b>98</b>
3.3.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon?.....	98
3.3.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?.....	99
3.3.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben? .....	99
3.3.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert? .....	99
<b>3.3.2. Diagnostik .....</b>	<b>100</b>
3.3.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?.....	100
3.3.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden? .....	101
3.3.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt? .....	102
3.3.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?.....	103
3.3.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert? .....	103
<b>3.3.3. Therapie.....</b>	<b>107</b>
3.3.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt? .....	107
3.3.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?.....	108
<b>3.3.4. Bekämpfung .....</b>	<b>108</b>
3.3.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft? .....	108
3.3.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert? .....	109
<b>3.3.5. Tierseuche .....</b>	<b>109</b>
3.3.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?.....	109
3.3.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert? .....	109
3.3.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt? .....	110
<b>3.3.6. Ursache.....</b>	<b>110</b>
3.3.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen? .....	110
3.3.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt? .....	110
<b>3.3.7. Übertragungswege.....</b>	<b>111</b>

3.3.8. Epidemiologie .....	113
3.3.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen? .....	113
3.3.8.2. Welche Statistik wurde angewendet? .....	113
3.3.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse .....	113
3.3.10. Evaluation .....	114
3.3.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt? .....	114
3.3.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt? .....	114
<b>3.4. Tuberkulose .....</b>	<b>115</b>
3.4.1. Symptomatik .....	115
3.4.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon? .....	115
3.4.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache? .....	116
3.4.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben? .....	116
3.4.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert? .....	118
3.4.2. Diagnostik .....	118
3.4.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon? .....	118
3.4.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden? .....	119
3.4.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt? .....	122
3.4.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert? .....	123
3.4.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert? .....	124
3.4.3. Therapie .....	138
3.4.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt? .....	138
3.4.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert? .....	142
3.4.4. Bekämpfung .....	143
3.4.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft? .....	143
3.4.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert? .....	153
3.4.5. Tierseuche .....	155
3.4.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede? .....	155
3.4.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert? .....	155
3.4.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt? .....	156
3.4.6. Ursache .....	157
3.4.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen? .....	157
3.4.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt? .....	158
3.4.7. Übertragungswege .....	162
3.4.8. Epidemiologie .....	166
3.4.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen? .....	166
3.4.8.2. Welche Statistik wurde angewendet? .....	167
3.4.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse .....	167
3.4.10. Evaluation .....	170
3.4.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt? .....	170
3.4.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt? .....	173
<b>3.5. Übersicht zu den einzelnen Zoonosen .....</b>	<b>174</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>180</b>
4.1. Zoonosen im Vergleich .....	180
4.2. Zoonosen im gesellschaftlichen Kontext .....	186
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>191</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>222</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>223</b>

## Zusammenfassung

Im Rahmen eines transdisziplinären Projektes zwischen Veterinärmedizin und Geschichtswissenschaft wurde in der vorliegenden Arbeit das Augenmerk auf Infektionskrankheiten gerichtet, welche im Tierseuchengesetz Eingang gefunden haben oder als bekämpfungswürdig diskutiert wurden (BSE, die Brucellose, die Neosporose und die Tuberkulose)

Diese veterinärmedizinische Recherche bezweckte einen Vergleich dieser Seuchen und gilt als komplementär zum historischen Teil. In der Synthese wird geschildert, welche wissenschaftlichen oder aber auch gesellschaftlichen Ereignisse dazu geführt haben, dass eine Seuche als solche anerkannt und effizient bekämpft wurde.

Das augenfälligste Ergebnis besteht in der Erkenntnis der unterschiedlichen Risikoperzeption. Neben der Erweiterung des öffentlichen Interesses ist von einer veränderten Perzeption des Risikos auszugehen. Die Medien bestimmen mit, ob eine Zoonose als gefährlich eingestuft wird oder nicht. Risiken können überbewertet oder heruntergespielt, die Angst der Konsumenten geschürt oder herabgesetzt werden. Bei allen vier untersuchten Krankheiten haben sich im Laufe der Zeit Technologien und Methoden der Diagnostik verändert und verfeinert. Es gilt festzuhalten, dass oft eine einmal etablierte Methode sich halten konnte. Die angewendete Therapie führte oft zu Trägartieren, die eine Seuchenbekämpfung verunmöglichten. Dies erfolgt vor allem dann, wenn eine reine Symptomtherapie statt einer gezielten Therapie zur Eliminierung des infektiösen Agens aus dem betreffenden Tier erfolgt. In den vier untersuchten Krankheiten spielte die staatliche Seuchenbekämpfung eine unterschiedliche Rolle. Während im Fall der Brucellose und der Tuberkulose staatliche Massnahmen eher am Ende eines Aushandlungsprozesses zwischen Interessenvertretern standen, versuchte man bei BSE und Neosporose die wissenschaftlichen Erkenntnisse von Anfang an umzusetzen. Vor der Bekämpfung der Brucellose, wurden nur solche Erkrankungen als Tierseuche bezeichnet, welche das Leben der Tiere gefährdeten. Erst danach wurden die wirtschaftlichen Schäden und vor allem die Gefährdung der Menschen mitberücksichtigt. Die Resultate der vier untersuchten Infektionskrankheiten haben gezeigt, dass die Zeitspanne zwischen der ersten Definition der Krankheit und den staatlichen Bekämpfungsmassnahmen stark variieren kann. In der heutigen postmodernen Informationsgesellschaft, verkürzt die Anerkennung eines Zoonosepotentials die Zeit zwischen Aufklärung und Bekämpfung einer Tierkrankheit. Gleichzeitig erhöht die Feststellung einer Krankheit als Zoonose deren gesamtgesellschaftliche Bedeutung. Das grössere öffentliche Interesse fällt mit dem Wechsel zur „evidence based medicine“ zusammen, welche die Expertenmeinung ablöst und durch die kritische Anerkennung der verfügbaren wissenschaftlichen Information ersetzt. Erfolgt die Informationsbeschaffung von den Interessenvertretern zielgerichtet, können auch öffentliche Gelder eingespart werden. Ohne Aufklärung wird die Akzeptanz einer neuen Massnahme verzögert. Die beste Gelegenheit, ihre Kunden aufzuklären, haben die Praktiker, seien es Human- oder Tiermediziner.

Es wird sich noch erweisen, wie diese Erkenntnisse mit den Resultaten geschichtswissenschaftlicher Arbeiten vereinbar sind.

## Summary

### **Perception of zoonosis in veterinary medicine and society**

An interdisciplinary project was undertaken by veterinarians and historians to investigate various aspects of potential zoonotic diseases that were classified, or have been seriously considered as, reportable diseases in Switzerland (bovine spongiform encephalopathy [BSE], brucellosis, neosporosis, tuberculosis). In this second part, which follows a first part on the history of these 4 diseases, we examined the scientific and also the societal background that led to the inclusion of certain infectious diseases in the list of reportable diseases and to specific efforts for their eradication. Major findings of this study were that the general public has become more interested in topics such as public health and zoonoses, but the risk perception varied greatly among different segments of the public. The media have assumed a role in determining whether or not a certain zoonosis should be classified as a reportable disease. This, however, allows manipulation of the public; risks can be over- or underestimated and consumer fear can be wilfully heightened or lowered. Although the diagnostic techniques have evolved and improved considerably over time in all four zoonoses that were studied, some older diagnostic methods have been or still are retained in the national eradication programs. In the past, the treatment of affected animals commonly resulted in clinically healthy carriers, especially when the treatment was symptomatic rather than specifically directed against the infectious agent. (Brucellosis and Tuberculosis). The four zoonoses dealt with in this study differ with regard to the involvement of the state in their control. It was at a relatively late stage that the state became involved with the control of tuberculosis and brucellosis, after negotiations among various representatives of different interest groups. In contrast, knowledge gained from scientific studies was employed in very early control measures targeting BSE and neosporosis. Before the era of eradication of brucellosis, only those infectious diseases that posed a danger to the animal's life were considered reportable. Later, other factors such as the economic impact and the possible transmission to humans were also considered. This study has shown that the time interval between the first recognition of an infectious disease and the implementation of national control measures can vary greatly. In a post-modern information-based society, this interval becomes much shorter when the disease in question has a zoonotic potential. This phenomenon is concurrent with a move towards evidence-based medicine from expert opinion, in which decisions are made mainly on the basis of critical acceptance of scientific information. Information that is specifically targeted towards representatives of different interest groups will also help preserve public funds. Failure to provide detailed and open information about control measures will delay their implementation. Physicians and veterinarians are in an ideal position to inform and educate their patients and clients. It remains to be seen whether the findings of this study conform to those of historical research.

## Riassunto

### **Percezione di zoonosi nella medicina veterinaria e nella società**

Ricerca transdisciplinare tra scienza naturale e scienza intellettuale – Parte veterinaria

Nel concetto generale di questo progetto transdisciplinare tra medicina veterinaria e scienza storica si è prestata attenzione a delle malattie infettive che sono state integrate nella legge sulle epizootie o che comunque sono state considerate degne di essere combattute: l'ESB, la brucellosi, la neosporosi e la tubercolosi.

Questa ricerca veterinaria persegue lo scopo di un confronto delle epizootie scelte e vale come parte complementare a quella storica. Infine vengono indicati i fatti scientifici oppure anche sociali che hanno portato al riconoscimento ed al combattimento efficace di queste malattie quali epizootie.

Il risultato più evidente sta nella cognizione di una percezione diversa dei rischi. Oltre che dall'ampliamento dell'interesse pubblico bisogna partire da una percezione modificata del rischio. Anche i media stabiliscono se una zoonosi è da classificare come pericolosa o meno. I rischi possono venir sopravvalutati oppure minimizzati e la paura del consumatore può venir aizzata o frenata.

Per tutte e quattro le malattie analizzate le tecnologie ed i metodi di diagnosi si sono modificati e sofisticati con il tempo. Bisogna però far notare che spesso un metodo stabilito valido si è potuto mantenere con il passare degli anni. Spesso le terapie attuate hanno portato a degli animali portatori che hanno impossibilitato una lotta efficace dell'epizootia. Ciò si manifesta in special modo quando si effettua una terapia sintomatica tralasciando l'eliminazione mirata dell'agente infettivo.

La lotta statale delle quattro epizootie considerate giocò un ruolo diverso. Mentre per quanto riguarda la brucellosi e la tubercolosi i provvedimenti statali seguirono un processo di negoziazione tra i gruppi di interesse, per l'ESB e la neosporosi si tentò di convertire subito le conoscenze scientifiche.

Prima della lotta alla brucellosi si ritenevano epizootie solamente quelle malattie che mettevano in pericolo la vita dell'animale. Solo più tardi si considerarono anche i danni economici da loro causati e specialmente la loro pericolosità per l'uomo.

I risultati delle quattro malattie infettive analizzate hanno mostrato che il periodo di tempo che passa dalla prima definizione della malattia all'attuazione di misure di combattimento statali può variare molto. Nella società d'informazione postmoderna di oggi, il riconoscimento di un potenziale zoonotico accorcia il periodo tra il riconoscimento e la lotta di una malattia animale. Allo stesso tempo la constatazione di una malattia quale zoonosi aumenta la sua importanza sociale. L'aumento dell'interesse pubblico avviene contemporaneamente al cambiamento verso una „evidence based medicine“ che rileva l'opinione degli esperti e la sostituisce così con una considerazione critica delle informazioni scientifiche a disposizione. Se i gruppi d'interesse si procurano le informazioni in modo mirato si possono risparmiare anche dei soldi pubblici. L'accettazione di un provvedimento vien ritardata senza un'informazione precisa. La miglior possibilità per informare i loro clienti l'hanno i medici praticanti, siano essi medici umani o veterinari.

Si stabilirà poi più tardi, se e come questi risultati sono comparabili con quelli della scienza storica.

# 1. Einleitung

Tierseuchen begleiten den Menschen seit er das Tier domestiziert hat. Als Tierseuchen gelten Infektionskrankheiten, die sich unter Tieren rasch ausbreiten, und ein wirtschaftliches sowie eventuell auch ein zoonotisches Potential besitzen. Unter den Tierseuchen gibt es Infektionskrankheiten, welche seit dem Altertum bekannt sind und solche, die erst in neuerer Zeit aufgetreten sind.

Oft ist die Symptomatik schon lange bekannt, aber eine kausale Zuordnung erfolgte erst viel später. Viele Tierseuchen konnten kurz nach ihrer Entdeckung der jeweiligen Erregerspezies (Parasiten, Bakterien und Viren) zugeordnet werden.

Das Erkennen einer Tierseuche hängt von verschiedenen Faktoren ab, die sich über die Zeit stark verändert haben. Die Erfassung von erkrankten Tieren hat sich in letzter Zeit durch die elektronische Datenerfassung verändert. Ebenso haben sich die diagnostischen Methoden weiterentwickelt. Viele Erreger konnten früher nicht nachgewiesen werden, da die Möglichkeiten dafür fehlten. Auch die epidemiologischen Methoden haben sich durch die Einführung der elektronischen Datenverarbeitung verändert. Einstmalig monokausale Konzepte wurden durch multikausale Ansätze abgelöst. Es stellt sich die Frage, ob die mögliche subtilere Erfassung die Seuchen bedrohlicher macht und daher der Zwang zur gesellschaftlichen Vermittlung von Massnahmen grösser wird. Man nennt dies auch einen „detection bias“.

Gesellschaftliche Vermittlung ist überdies ein zunehmend wichtiges Element für Risikoanalysen, die allerdings oftmals auch für Veterinärmediziner schwer interpretierbar sind, da die klinische Grundausbildung nach wie vor von einem dichotomen Wertesystem ausgeht. Das Tier ist entweder krank oder gesund. Viele hochtechnisierte, paraklinische Fächer arbeiten auch heute noch dichotom. Dieser Grundsatz lässt sich am Einzeltier noch gut nachvollziehen, ist aber in der Populationsmedizin meistens unbrauchbar. Es steht somit ein Paradigmenwechsel zur Risikoperzeption an, der aber eine höhere interdisziplinäre und transdisziplinäre Ausrichtung der Veterinärmediziner erfordert. Daraus folgt, dass die Veterinärmedizin es oft schwer hat, zur politischen und gesellschaftlichen Entscheidungsfindung beizutragen, da nur selten dichotome Antworten auf aktuelle Fragen gegeben werden können.

Viele Tierseuchen wurden ohne Kenntnis der kausalen Ursache bekämpft. Mit der Entwicklung der Naturwissenschaften werden von der Tiermedizin kausale Angaben verlangt, damit rechtliche Schritte für deren Bekämpfung unternommen werden können.



Im Gesamtrahmen dieses Projektes soll das Augenmerk auf Infektionskrankheiten gerichtet werden, welche im Tierseuchengesetz Eingang gefunden haben oder als bekämpfungswürdig diskutiert wurden. Für eine Bearbeitung im Rahmen des transdisziplinären Gesamtprojektes wurden folgende Krankheiten auf Grund ihres zeitlichen Auftretens und ihres zoonotischen Potentials ausgesucht:

#### Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)

Die BSE wird durch Prionen verursacht, eine neue Art der Infektion. Sie führt zu neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn und zu neurologischen Störungen beim Rind. Eine Infektion durch kontaminiertes Futter kann als gesichert angesehen werden (Wilesmith *et al.* 1992). Ein zoonotischer Zusammenhang mit der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, nvCJD, wird postuliert (Taylor 1989a; Will *et al.* 1996).

Die Krankheit wurde erst 1987 beschrieben und ist daher als aktuelle Krankheit zu betrachten (Wells *et al.* 1987).

Obwohl vieles aus wissenschaftlicher Sicht noch unklar ist, wurden von den Medien, Verteilorganisationen, Konsumentenorganisationen etc. weitgehende Massnahmen gefordert, die über die wissenschaftlichen Erkenntnisse hinausgehen.

Da mit Extremwerten operiert wird, ist eine exakte Risikoabschätzung zur Zeit wegen der mangelhaften Informationen, die zur Verfügung stehen, nicht möglich.

#### Brucellose

Die Brucellose wurde neben ihrem zoonotischen Potential für 50% der Aborte bei den Kühen verantwortlich gemacht (Parnas 1966).

Es wurden verschiedene Bekämpfungsmassnahmen diskutiert (Flückiger 1935, 1942, 1956).

Trotz Elimination der Brucellose nahm die Abortfrequenz damals nicht im erwarteten Rahmen ab.

Die Schweiz hat die Brucellose bekämpft und ist seit 1963 von der OIE (Office International des Epizooties) als frei anerkannt (Anonym 1999).

#### Neosporose

Neosporose verursacht vor allem Aborte beim Rind. Neben dem BVD-Virus stellen die Neosporen die wichtigste infektiöse Abortursache in der Schweiz dar (Gottstein 1995).

Der Erreger wurde erst 1986 beschrieben und sein Übertragungsmechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Man nimmt an, dass 10 bis 20% der Übertragungen via Hund erfolgen. Darum postulieren die Landwirte oft, dass die Hundehaltung aus nichtlandwirtschaftlichen Kreisen für die Aborte beim Rind verantwortlich sei (McAllister *et al.* 1998; McAllister *et al.* 1996).

*Neospora caninum* ist ein enger Verwandter der Toxoplasmen. Wegen dieser Verwandtschaft wird immer wieder dessen zoonotisches Potential diskutiert, obwohl die Fachliteratur bislang keine entsprechende Indizien hat (Gottstein 1995).

Obwohl es sich um eine Krankheit handelt, die wie BSE noch sehr neu ist, ist sie in der Öffentlichkeit sehr viel weniger bekannt als jene.

## Tuberkulose

Mykobakterium spp. sind vor allem als Verursacher der Tuberkulose (Tb) bekannt. Es handelt sich dabei um eine sich meist schleichend entwickelnde Infektionskrankheit zahlreicher Haus- und Wildtierarten. Es sind verschiedene Subtypen bekannt, welche nur beim Tier oder nur beim Menschen vorkommen und kein zoonotisches Potential aufweisen. Man kennt aber auch Subtypen, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden können (Anonym 2000).

Die Tuberkulose wurde in der Tiermedizin wegen ihres zoonotischen Potentials bekämpft und die Schweiz ist seit 1959 als frei von Rindertuberkulose anerkannt. Aus heutiger Sichtweise wurde der Tb, was die Milchkühe anbelangt, oft ein zu grosses Potential zugewiesen.

Das Milchabgabeverbot für Kühe, die Tb-positiv waren, stand im Widerspruch zur allgemeinen Ermunterung von Kindern zum Milchkonsum als Rachitisprophylaxe.

Mit der Wahl von BSE und Neosporose hat man zwei relativ neue Krankheiten gewählt, die immer noch sehr aktuell sind. Bei der ersten geht man davon aus, dass es sich um eine Zoonose handelt, bei der anderen schliesst man es nach anfänglichen Vermutungen aus. Brucellose und Tuberkulose haben nicht nur die Geschichte der Veterinärmedizin in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts geprägt. Sie vertreten die erfolgreiche Seuchenbekämpfung in der Schweiz und in anderen entwickelten Ländern. In anderen Staaten sind sie leider noch immer aktuell.

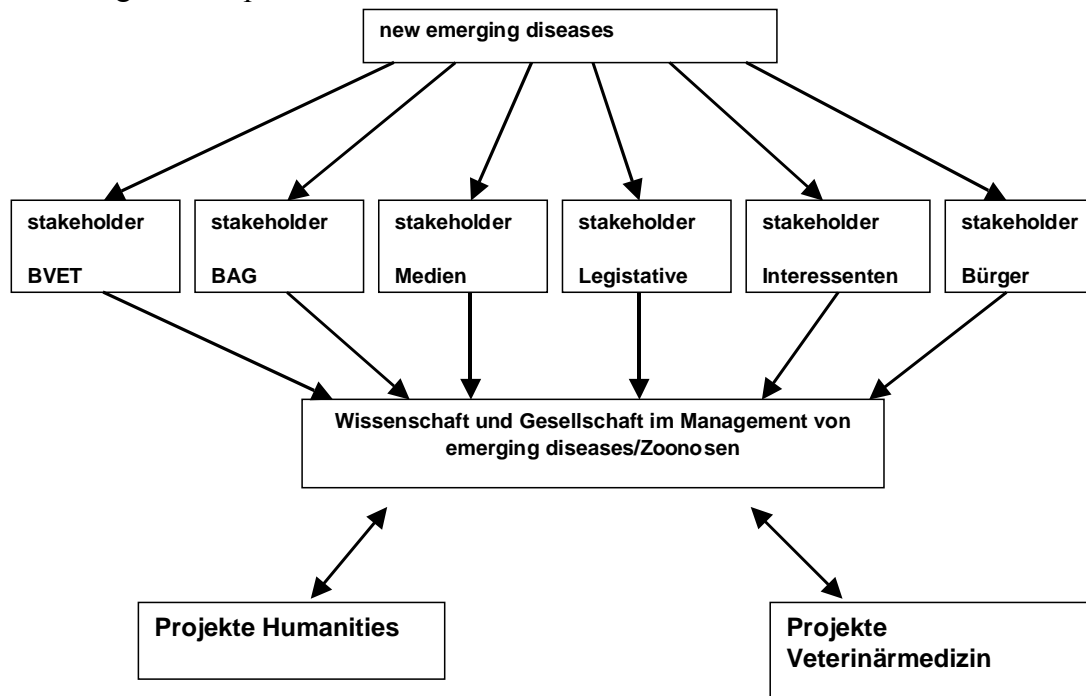
### 1.1. Transdisziplinärer Ansatzpunkt

Der Begriff der Transdisziplinarität hat unterdessen eine vielschichtige Bedeutung gewonnen, in der die folgenden Aspekte ein jeweils unterschiedliches Gewicht erhalten: transdisziplinäre Konzepte gehen in mehrfacher Hinsicht über die Grenzen der wissenschaftlichen Disziplinen hinaus. Sie weisen dem gesellschaftlichen Kontext der jeweiligen Fragestellung ein bedeutendes Gewicht zu, sei es, indem ausserwissenschaftliche „stakeholders“ direkt einbezogen oder aber im Forschungsdesign prominent berücksichtigt werden. Für die bereits stark anwendungsorientierte Veterinärmedizin bedeutet Transdisziplinarität vor allem auch die Zusammenarbeit nicht direkt verwandter Forschungsgebiete, wie sie hier in der Zusammenarbeit zwischen Veterinärmedizin und Geschichtswissenschaft umgesetzt wurde. Die steigende Bereitschaft, Forschungsfragen weniger von den Vorgaben der Fachdisziplinen und mehr von sozialen Rahmenbedingungen abhängig zu machen, relativiert lineare Kausalitätsvorstellungen, schliesst aber auch nicht aus, dass die Randgebiete des jeweiligen Faches Orte innovativer Entwicklung sein können. Die Beschränkung auf Erreger und Krankheit wird in einem mehrdimensionalen Konzept erweitert, in dem das Krankheitsgeschehen in seinen sozialen Auswirkungen erscheint. Neben einer fächerüberschreitenden Kooperation und dem Bekenntnis zur Methodenvielfalt führt Transdisziplinarität vor allem auch zur kritischen fachinternen Selbstreflexion, die bei Kernfragen über Erkenntnisziele und –interessen ansetzt. Dies gilt in dem hier vorgestellten Projekt umso mehr, als dass sich bislang in der Veterinärmedizin keine mit der universitären Etablierung der Medizingeschichte vergleichbare innerwissenschaftliche Beanspruchung der Geschichte des eigenen Faches durchgesetzt hat. Die angestrebte Folge transdisziplinärer Kooperation besteht für die Veterinärmedizin einerseits darin, naturwissenschaftliche Erkenntnisse einem breiten Publikum möglichst klar verständlich zu präsentieren. Andererseits soll die Berücksichtigung vergangener Formen veterinärmedizinischer Krankheitsbekämpfung den Blick dafür schärfen, welche Implikationen veterinärmedizinische Erkenntnisse in der Gesellschaft haben können und wie sie dort reflektiert werden.

## 1.2. Fragestellung im Gesamtprojekt

Das Projekt geht davon aus, dass neu erkannte oder neu aufgeführte Tierkrankheiten als soziale Bedrohung rezipiert werden. In solche Bedrohungsszenarien sind verschiedene Interessengruppen (stakeholders) einbezogen, die unterschiedliche Standpunkte vertreten. Das Projekt geht davon aus, dass die adäquate Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Perzeptionsebenen zu einem sinnvollen Disput zwischen Wissenschaft und Gesellschaft im Management von neuen Krankheiten führt. Neu auftretende Krankheiten werden daher auf zwei Ebenen diskutiert, wobei das veterinärmedizinische und das historische Projekt jeweils aufeinander bezogen sind. Die hier vorliegende veterinärmedizinische Arbeit ist Teil des transdisziplinären Projekts, dessen Gestaltung aus Abb.1 ersichtlich wird. Die geschichtswissenschaftliche Arbeit wird von Frau Barbara Fritschy am historischen Seminar der Universität Zürich, unter der Leitung von Frau Prof. Dr. phil I Madeleine Herren, erstellt.

Abbildung 1: Perzeption von Zoonosen in Veterinärmedizin und Gesellschaft



Daraus abgeleitet ergeben sich folgende Fragestellungen für das Gesamtprojekt:

Welche Bedeutung haben gesellschaftsbezogene Fragestellungen im wissenschaftlichen Diskurs?

In welchen Bereichen vertieft ein transdisziplinärer Ansatz den wissenschaftlichen Erkenntnisprozess?

Wie gerät das Wissen über Seuchen in die Gesellschaft und wie wird es umgesetzt?

Welche Handlungsspielräume werden aufgezeigt? Welche Bedeutung hat das Argument der Ökonomie, welche Bedeutung dasjenige des Risikos? Wie werden Krankheiten historisiert und wie beeinflusst die Historisierung wissenschaftliche Entscheidungsprozesse der Gegenwart?

### **1.3. Ziel des Veterinärmedizinischen Teils**

Es soll aufgezeigt werden, welche naturwissenschaftlichen Daten erarbeitet wurden, um eine jeweilige Infektionskrankheit von Gesetzes wegen bekämpfen zu können. Die Daten sollen mit den Erhebungen der Historiker abgeglichen werden. Es soll zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese zum Ausdruck kommen, welche wissenschaftlichen Daten als Entscheidungsgrundlage erarbeitet wurden und wie sie von den Interessenvertretern aufgenommen und umgesetzt wurden. Daraus sollen Erkenntnisse erarbeitet werden, welche Informationsbeschaffung und welcher Informationsfluss am effektivsten ist. Diskrepanzen in der Informationsbereitstellung einerseits und dem Informationsbedürfnis andererseits, sollen aufgezeigt werden.

## 2. Material und Methode

Man hat für alle vier Krankheiten versucht, eine einigermaßen vollständige historische Aufarbeitung aus der Sicht der Veterinärmedizin zu erstellen; dabei wurden Quellen und Literatur aus folgenden Bibliotheken und Archiven berücksichtigt:

- Bibliothek der Vetsuisse-Fakultät Zürich
- Literatur-Datenbank PubMed (Angaben: National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information, National Institutes for Health, Atlanta, USA)
- Das Bundesarchiv in Bern.

Für ältere Publikationen (vor 1960), die nicht in PubMed registriert sind, hat man anhand einer Bibliographie und eines Generalregisters die fehlende Zeitspanne einigermaßen überbrücken können.

Hier im Einzelnen die detaillierten Angaben zum verwendeten Material:

### Bovine Spongiforme Enzephalopathie

#### Unterlagen zu den Vorlesungen Universität Zürich

- Beilagen zur Vorlesung Virologie 2002/2003, Teil I, Virus Porträts, Kapitel Prionen, BSE (Prof. M. Ackermann)
- Unterlagen für Staatsveterinärkunde 2001/2002 (Dr. R. Vogel)
- Unterlagen für Innere Medizin Nutztiere 2000/2001 (Prof. U. Braun)

#### Standardliteratur

- Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, 4. Auflage, Gerrit Dirksen, Hans-Dieter Gründer, Matthäus Stöber (Hrsg), Berlin-Wien: Parey, 2002

#### Wichtigste Internetseiten

- [www.bvet.ch](http://www.bvet.ch)
- [www.bse.ch](http://www.bse.ch)
- [www.prionics.ch](http://www.prionics.ch)
- [www.nzz.ch](http://www.nzz.ch)
- [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)
- [www.bse-einheit.ch](http://www.bse-einheit.ch)
- [www.oie.int](http://www.oie.int)

#### Spezifische Materialsuche

- BVET-Magazin, Sonderheft BSE 6/2002
- Schweizer Archiv für Tierheilkunde, Sonderheft Transmissible Spongiforme Enzephalopathien 12/2002
- Tierseuchengesetz (TSG) und Tierseuchenverordnung (TSV)
- BSE und andere spongiforme Enzephalopathien, Ueli Braun (Hrsg.), Berlin: Parey, 1998
- Prionen und Prionkrankheiten, Beat Hörnlimann (Hrsg.), de Gruyter, 2001
- PubMed-Datenbank ab 1985

## Brucellose

Unterlagen zu den Vorlesungen Universität Zürich

- Bakteriologie 1999/2000 (Prof. M. M. Wittenbrink)
- Unterlagen für Staatsveterinärkunde 2001/2002 (Dr. R. Vogel)

Wichtigste Internetseiten

- [www.bvet.ch](http://www.bvet.ch)
- [www.who.int](http://www.who.int)
- [www.oie.int](http://www.oie.int)
- [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)

Spezifische Materialsuche

- Tierseuchengesetz und Tierseuchenverordnung
- Die Fortpflanzungsstörungen des Rindes und deren Behebung, W. Hofmann, G. Flückiger (Hrsg.), Bern, Hans Huber-Verlag, 1945
- Brucellose als Anthropo-Zoonose, W. Löffler (Hrsg.), Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag, 1955
- Zoonosis, J. Van der Hoeden (Hrsg.), Amsterdam, 1964
- Die Brucellose des Menschen, J. Parnas, W. Krüger, E. Töppich (Hrsg.), Berlin, VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1966
- Mikrobiologie und allgemeine Seuchenlehre, M. Rolle, A. Mayr (Hrsg.), Stuttgart, Enke-Verlag, 1966
- Abortion diseases of livestock, Lloyd C. Faulkner (Hrsg.), Springfield-Illinois, Charles C. Thomas, 1968
- Herdenkrankheiten des Rindes, Julius Arthur Schulz (Hrsg.), Leipzig, Hirzel, 1971
- Diseases transmitted from animals to man, William T. Hubbert, William F. McCulloch, Paul R. Schnurrenberger (Hrsg.), 1975
- Zoonosen, H. Krauss, A. Weber (Hrsg.), Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 1986
- Bakterielle Zoonosen bei Tier und Mensch: Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Diagnostik und Bekämpfung, K. Dedié (Hrsg.), Stuttgart, Enke, 1993
- Infectio: ansteckende Krankheiten in der Geschichte der Medizin, Editiones Roche, Basel, 1986
- PubMed-Datenbank ab 1960
- Bibliographie des deutschsprachigen Schrifttums zur Erforschung und Bekämpfung von anzeigepflichtigen Tierseuchen: eine Zusammenstellung der von 1935-1956 erschienenen Monographien, D. Rühlmann, Leipzig, 1960
- Generalregister und Inhaltsverzeichnis Schweizer Archiv für Tierheilkunde bis 1934

## Neosporose

Unterlagen zu den Vorlesungen Universität Zürich

- Parasitologie 2000/2001 (Prof. P. Deplazes)

Standardliteratur

- Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, 4. Auflage, Gerrit Dirksen, Hans-Dieter Gründer, Matthäus Stöber (Hrsg.), Berlin-Wien, Parey, 2002
- Veterinärmedizinische Parasitologie, 5. Auflage, Michael Rommel, Johannes Eckert, Erich Kutzer, Wolfgang Körting, Thomas Schnieder (Hrsg.), Berlin, Parey, 2000

Wichtigste Internetseiten

- [www.bvet.ch](http://www.bvet.ch)
- [www.paraserver.unibe.ch](http://www.paraserver.unibe.ch)

### Spezifische Materialsuche

- Tierseuchengesetz und Tierseuchenverordnung
- Neospora abortion in cattle: aspects of diagnosis and epidemiology, W. Wouda (Hrsg.), Elinkwijk-Utrecht, 1998
- PubMed-Datenbank ab 1985

### Tuberkulose

#### Unterlagen zu den Vorlesungen Universität Zürich

- Unterlagen für Staatsveterinärkunde 2001/2002 (Dr. R. Vogel)
- Bakteriologie 1999/2000 (Prof. M. M. Wittenbrink)
- Kurs in Bakteriologie 2000/2001 (Prof. M. M. Wittenbrink)
- Unterlagen für Innere Medizin Nutztiere 2000/2001 (Prof. U. Braun)

#### Standardliteratur

- Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, 4. Auflage, Gerrit Dirksen, Hans-Dieter Gründer, Matthäus Stöber (Hrsg), Berlin-Wien, Parey, 2002

#### Wichtigste Internetseiten

- [www.bvet.ch](http://www.bvet.ch)
- [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)
- [www.who.int](http://www.who.int)
- [www.statistik.admin.ch](http://www.statistik.admin.ch)
- [www.oie.int](http://www.oie.int)

### Spezifische Materialsuche

- Herdenkrankheiten des Rindes, Julius Arthur Schulz (Hrsg.), Leipzig, Hirzel, 1971
- Zoonosen, H. Krauss, A. Weber (Hrsg.), Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 1986
- PubMed-Datenbank ab 1960
- Bibliographie des deutschsprachigen Schrifttums zur Erforschung und Bekämpfung von anzeigepflichtigen Tierseuchen: eine Zusammenstellung der von 1935-1956 erschienenen Monographien, D. Rühlmann, Leipzig, 1960
- Generalregister und Inhaltsverzeichnis Schweizer Archiv für Tierheilkunde bis 1934

Um die vier ausgewählten Krankheiten einigermaßen miteinander vergleichen zu können, hat man das folgende Fragenraster zusammengestellt. Man hat damit die wichtigsten Punkte in der Geschichte einer Krankheit berücksichtigt.

Kapitel	Fragen
<b>1. Symptomatik</b>	1. Wie lange kennt man das Symptom schon?
	2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?
	3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben?
	4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert?
<b>2. Diagnostik</b>	1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?
	2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden?
	3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt?
	4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?
	5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert?
<b>3. Therapie</b>	1. Welche Therapien wurden durchgeführt?
	2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?
<b>4. Bekämpfung</b>	1. Wie wurde die Krankheit bekämpft?
	2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert?
<b>5. Tierseuche</b>	1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?
	2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert?
	3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt?
<b>6. Ursache</b>	1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen?
	2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt?
<b>7. Übertragungswege</b>	Welche Übertragungswege kennt man?
<b>8. Epidemiologie</b>	1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen?
	2. Welche Statistik wurde angewendet?
<b>9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse</b>	Wie wurden die wissenschaftlichen Erkenntnisse umgesetzt?
<b>10. Evaluation</b>	1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt?
	2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt?

Mit der gesammelten Literatur hat man diese Fragen beantwortet.

Obwohl auch andere Tiere betroffen sein können, hat man sich auf die Krankheit beim Rind konzentriert. Die Verhältnisse beim Menschen sind nur marginal erfasst worden.

Die bei PubMed mit verschiedenen Stichwörtern gefundenen Quellen, hat man sortiert, indem man nur die Publikationen behalten hat, die einigermaßen nützlich schienen. Mit Hilfe des Zeitschriftverzeichnisses der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich hat man diese zusätzlich sortieren können.



Da PubMed die ersten 80 Jahre nach der Entdeckung des kausalen Agens der Brucellose und der Tuberkulose nicht abdeckt, ist man bei der Literatursuche anders als bei BSE oder Neosporose vorgegangen. Die Zeitspanne zwischen 1935 und 1956, gut zwanzig Jahre, hat man mit einer Bibliographie der deutschsprachigen Monographien ergänzen können.

Weiter zurück hat man mit dem Generalregister und dem Inhaltsverzeichnis des Schweizer Archivs für Tierheilkunde eine weitere Zeitspanne abgedeckt (bis 1934).

Wenn überhaupt angefügt, hat man dann die in den ausgewählten Publikationen angegebenen Literaturverzeichnisse für eine weitere Suche genutzt. Auf die Originalarbeiten wird nicht immer hingewiesen, da ihre Quellen in den konsultierten Dokumenten nicht aufgeführt wurden oder nicht gefunden werden konnten.

Um Fehlzuordnungen zu vermeiden, wurde im Zweifelsfall die Nomenklatur und die Terminologie der zitierten Autoren übernommen, auch wenn diese der aktuellen Nomenklatur nicht entspricht.

Amerikanische und englische Literatur, die vor 1960 für den deutschsprachigen Bereich noch nicht eine mit heutigen Verhältnissen vergleichbare Rolle spielte, wurde über die deutschsprachige Literatur einbezogen.

### **3. Resultate**

#### **3.1. Bovine Spongiforme Enzephalopathie**

##### **3.1.1. Symptomatik**

###### **3.1.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon?**

Tier

Beim Schaf kennt man Scrapie seit Anfang des 18. Jahrhunderts, und auch andere transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) sind schon lange bekannt (Hörnlimann 2001).

Im Oktober 1987 wurde erstmals von einer neuen spongiformen Enzephalopathie bei Rindern berichtet. Die ersten klinischen Symptome wurden aber schon im November 1984 in der Grafschaft Sussex, Grossbritannien, festgestellt. Diese ersten Fälle wurden im November 1986 histologisch diagnostiziert. Gesunde Rinder in guter Körperkondition wurden zunehmend nervös und hyperästhetisch und entwickelten eine leichte Inkoordination im Gang. Die Klinik stützte auf keiner bis anhin bekannten Diagnose (Wells *et al.* 1987).

Später, im Mai 1990, fragte sich Eddy, ob es nicht schon vorher BSE gegeben hatte. Er war der Meinung, er habe die von Wells beschriebenen Symptome schon einige Male vor 1985 gesehen (Eddy 1990).

Mensch

1920-1921 wurden die ersten menschlichen spongiformen Enzephalopathien durch Hans Creutzfeldt und Alfons Jakob als Creutzfeldt-Jakob-Disease (CJD) beschrieben (Hörnlimann 2001).

Im April 1996 wurden Krankheiten beim Menschen beschrieben, die ein neues neuropathologisches Profil zeigten. Diese Fälle auf der britischen Insel schienen eine neue Variante (nvCJD) der seltenen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit darzustellen. Bemerkenswert waren vor allem das unüblich junge Alter der Betroffenen, die neuen klinischen Symptome und das Fehlen der besonderen Merkmale der spontanen CJD. Der Beginn der Symptome dieser neuen Krankheit beim Menschen wurde im 1994 und 1995 festgelegt (Will *et al.* 1996).

Auf dem europäischen Kontinent wurde schon sehr bald der erste Fall von nvCJD publiziert. Am 27. April 1996 wurde von einem 26-jährigen Franzosen berichtet, der an einer Krankheit gestorben war, die dieselben Charakterzüge der nvCJD aufwies (Chazot *et al.* 1996).

###### **3.1.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?**

Seit den 1960er Jahren dauert die Erregerforschung bei TSE an. Viele Hypothesen dazu sind vorgeschlagen worden und wieder verschwunden. Im Verlaufe der Zeit hielt und festigte sich der Begriff Prion, der erstmals 1982 in der Literatur genannt wurde (Prusiner 1982).

Die Hauptkomponente des Erregers ist ein proteinartiges infektiöses Agens, aber man ist noch heute unsicher, ob man damit das ganze infektiöse Agens kennt. Das inzwischen erworbene Wissen spricht klar dafür, dass rein proteinartige Partikel bei Mensch und Tier alle Prionkrankheiten verursachen (Hörnlimann 2001).

Der Nachweis von Prionen, früher noch Scrapie-assoziierte Fibrillen genannt, wurde zuerst als eine diagnostische Hilfe für die spongiformen Enzephalopathien beschrieben (Gibson *et al.* 1987; Merz *et al.* 1984; Merz *et al.* 1981; Scott *et al.* 1987). Diese Fibrillen wurden auch präklinisch bei Scrapie mittels Elektronenmikroskop gefunden und im Juli 1984 wurden sie auch als mögliche ätiologische Agentien für die damals schon bekannten spongiformen Enzephalopathien taxiert (Merz *et al.* 1984).

BSE und nvCJD spielten bis zur Entdeckung der Prionen wahrscheinlich noch keine grosse Rolle, wohl aber andere TSE wie CJD (die drei anderen Varianten) seit 1920, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom seit dem späten 18. Jahrhundert, Kuru seit 1957, Scrapie seit 1732, Transmissible Mink Encephalopathy seit 1965 und Chronic Wasting Disease seit 1980 (Hörnlimann 2001).

### 3.1.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben?

#### Tier

Im Oktober 1987 wurde erstmals von einer neuen progressiven spongiformen Enzephalopathie bei Rindern in England berichtet.

Kühe im Alter von drei bis sechs Jahren waren betroffen. Bei der Untersuchung wurde eine progressive Verhaltensstörung beschrieben. Normale Handlungen führten zum Ausschlagen der Kühe, die Aggressivität nahm zu und auditive Stimuli lösten überschüssige Schreck-Reaktionen aus. Später traten auch Ataxie und andere Gangstörungen auf.

In allen histologisch untersuchten Fällen wurden ähnliche Veränderungen im Gehirn festgestellt wie auch schon bei bekannten Krankheiten anderer Tierarten, wie Scrapie bei Schaf und Ziege, Chronic Wasting Disease bei Hirschen, aber auch Kuru und Creutzfeldt-Jakob beim Menschen. Charakteristisch für diese Veränderungen war die Vakuolisierung der grauen Substanz und das Vorhandensein von Scrapie-assoziierten Fibrillen (SAF). Dieses Bild stimmte recht gut überein mit bekannten Enzephalopathien anderer Spezies, die durch einen „unkonventionellen viralen Erreger“ (damals noch so genannt) verursacht waren (Wells *et al.* 1987). Die Autoren der Publikation schlugen „Bovine Spongiforme Enzephalopathie“, BSE als provisorischen und bis heute noch aktuellen Namen dieser Krankheit vor (Wells *et al.* 1987).

Der erste BSE-Fall in der Schweiz wurde erstmals im November 1990 publiziert (Anonym 1990). Es handelte sich um den ersten Fall auf dem europäischen Kontinent. Er wurde in Bern untersucht und in Grossbritannien als BSE-positiv bestätigt (Cachin *et al.* 1991). Es war einleuchtend, dass dies kein isolierter Fall sein konnte und kurz darauf, am 4. Januar 1991, wurde der zweite Fall diagnostiziert. Die Symptomatik entsprach derjenigen der in Grossbritannien beschriebenen Fälle.

Im September 2001 wurde vom ersten BSE-Fall ausserhalb Europas in Japan berichtet (Cyranoski 2001).

In Kanada wurde 1993 ein einziger BSE-Fall bei einem aus Grossbritannien importierten Rind festgestellt. Im Mai 2003 wurde im Staat Alberta (Kanada) von einem weiteren Fall berichtet. Der amerikanische Kontinent galt bis anhin als BSE-frei und ist es heute (2004) auch nicht mehr.

Im April 1996 wurde von zehn CJD-Fällen berichtet, die eine spezifische neuropathologische Veränderung aufwiesen, die vorher noch nie beschrieben wurde. Dabei handelte es sich um junge Patienten, deren Klinik einen untypischen Verlauf aufwies. Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigte auch keine typischen Veränderungen für die sporadische Form von CJD. Diese Unterschiede bestätigten, dass es sich um eine neue klinisch-pathologische Variante von CJD handelte, die seither bekannte nvCJD (Will *et al.* 1996).

#### 3.1.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert?

1992 publizierte Wilesmith eine Studie über das klinische Erscheinungsbild von BSE und seine möglichen Veränderungen. Die festgestellten klinischen Unterschiede, die im Verlaufe der Zeit auftraten, wurden mit den Abweichungen bei der Beobachtung und mit der variablen Dauer der Krankheit in Zusammenhang gebracht (zunehmende Bewusstheit der Krankheit, immer frühzeitigere Erkennung von Fällen; detection bias). Dies war wahrscheinlicher als eine mögliche Änderung des Erregers oder als eine Änderung in der Reaktion des Wirtes den Prionen gegenüber (Wilesmith *et al.* 1992a).

Nach den ersten Studien wurde ziemlich bald klar, dass Prionen den Hauptteil, wenn nicht den ganzen Erreger der TSE darstellen. Mit neu lancierten Studien konnte man dann den Erreger besser charakterisieren.

Die Erregerstamm-Typisierung, basierend auf der Übertragung auf Mäuse, hat gezeigt, dass möglicherweise auch andere Krankheiten durch den BSE-Erreger hervorgerufen werden: BSE wird durch denselben Erregerstamm verursacht, der nvCJD und Formen der TSE bei Katzen sowie exotischen Wiederkäuern verursacht (Hörnlimann 2001).

### 3.1.2. Diagnostik

#### 3.1.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?

Seit 1982, als Prusiner die Scrapie-assoziierten Fibrillen in Prionen umbenannte (Proteinaceous infectious particle), gelten diese unkonventionellen infektiösen Agentien als kausale Ursache für die bekannten TSE (Prusiner 1982).

In der Fachwelt wurde diese Hypothese skeptisch aufgenommen. Kein Erreger konnte sich der damaligen Lehrmeinung entsprechend ohne eigenes Erbmateriale im befallenen Wirtsorganismus vermehren und schliesslich eine Infektionskrankheit hervorrufen.

Obwohl die „Protein-only“-Hypothese heute für die wahrscheinlichste Hypothese gehalten wird und nur noch wenige Wissenschaftler an anderen Theorien festhalten (Diringer 2001), kann man noch nicht mit 100%iger Sicherheit davon ausgehen, dass die von Prusiner vorgeschlagene Theorie auch wirklich stimmt.

### 3.1.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden?

#### Fallbeschreibung

Wells publizierte im Oktober 1987 die ersten BSE-Fälle beim Rind in Grossbritannien. Danach sind pathologische und epidemiologische Studien, genetische Analysen und experimentelle Ansteckungsversuche durchgeführt worden (Wells *et al.* 1987).

Im April 1996 publizierte Will die ersten Fälle einer nvCJD. Die erkrankten Personen wurden als CJD-Patienten angenommen, zeigten aber ein neues neuropathologisches Bild. Das junge Alter, die klinischen Befunde und die Abwesenheit von typischen Veränderungen im Elektroenzephalogramm führten zur Hypothese, diese Fälle seien eine neue Variante der CJD (Will *et al.* 1996).

#### Prävalenz und Inzidenz

Bevor in der Schweiz das Auftreten von BSE nachgewiesen wurde (1991), hatten nur wenige Länder solche Fälle schon diagnostizieren können (Tab. 1 und 2).

Die meisten europäischen Staaten fingen aber erst nach 1996 - also fünf Jahre nach dem ersten in der Schweiz diagnostizierten Fall - an, ihre BSE-Situation richtig zu überprüfen. Erwartungsgemäss wurden auch hier BSE-Fälle entdeckt und die Prävalenz stieg in den darauffolgenden Jahren weiter an (Tab. 2 und 3).

Tabelle 1: Gemeldete BSE-Fälle in Grossbritannien zwischen 1987 und 1991

<b>Jahr</b>	<b>Grossbritannien</b>	<b>Total England</b>
1987	442	446
1988	2 469	2 514
1989	7 137	7 228
1990	14 181	14 407
1991	25 032	25 359

(Quelle: OIE)

In Grossbritannien wurden schon im Jahr der ersten Fallpublikation (1987) 442 BSE-Fälle nachgewiesen. Die Zahl stieg dann stetig an, bis zu einem Maximum von 36 682 diagnostizierten Fällen im 1992. Danach nahm die Anzahl berichteter Fälle wieder langsam ab. 2001 wurden aber immer noch 1 113 BSE-Fälle diagnostiziert und im 2002 (bis 30. September) waren es gemäss OIE (Office International des Epizooties) noch 695.

Tabelle 2: Gemeldete BSE-Fälle in den am meisten betroffenen Ländern ausser England zwischen 1989 und 1991

<b>Land</b>	<b>1989</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>
Frankreich	0	0	5
Irland	15	14	17
Portugal	0	1	1

(Quelle: OIE)

Tabelle 3: Gemeldete BSE-Fälle in den am meisten betroffenen Ländern ausser England zwischen 1997 und 2002

<b>Land</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>
Deutschland	2	0	0	7	125	106
Belgien	1	6	3	9	46	38
Dänemark	0	0	0	1	6	3
Spanien	0	0	0	2	82	127
Frankreich	6	18	31	161	274	239
Irland	80	83	91	149	246	333
Italien	0	0	0	0	48	38
Japan	0	0	0	0	3	2
Niederlande	2	2	2	2	20	24
Portugal	30	127	159	149	110	86
Slowakei	0	0	0	0	5	6
Slovenien	0	0	0	0	1	1
Tschechische Republik	0	0	0	0	2	2

(Quelle: OIE)

Die BSE-Inzidenz war vor 1991 nur in England und in Irland stark angestiegen (Tab. 4 und 5). In anderen Ländern stieg sie erst später, als man auch neue Untersuchungsmethoden eingeführt hatte (Tab. 5 und 6).

Tabelle 4: BSE-Inzidenz in England zwischen 1989 und 1991: Anzahl pro Mio. Rinder älter als 24 Monate

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz</b>
1989	1441.82
1990	2857.92
1991	5113.79

(Quelle: OIE)

Tabelle 5: Jährliche Inzidenz der BSE in Ländern, die Fälle gemeldet haben zwischen 1989 und 1991 (Anzahl einheimischer Fälle pro Mio. Rinder älter als 24 Monate)

<b>Land</b>	<b>1989</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>
Frankreich	0	0	0.45
Irland	4.41	4.12	5.00
Portugal	0	0	0

(Quelle: OIE)

Tabelle 6: Jährliche Inzidenz der BSE in Ländern, die Fälle gemeldet haben zwischen 1997 und 2002 (Anzahl einheimischer Fälle pro Mio. Rinder älter als 24 Monate)

Land	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Deutschland	0	0	0	1.07	19.97	17.02
Belgien	0.61	3.69	1.84	5.53	28.22	25.75
Dänemark	0	0	0	1.14	6.77	3.35
Spanien	0	0	0	0.59	24.23	37.95
Frankreich	0.54	1.64	2.82	14.73	19.70	20.96
Irland	21.39	20.79	22.83	38.17	61.80	88.39
Italien	0	0	0	0	14.1	10.60
Japan	0	0	0	0	1.44	0.97
Niederlande	1.00	1.01	1.03	1.07	10.25	13.19
Portugal	37.64	159.35	199.50	186.95	137.88	107.80
Slowakei	0	0	0	0	18.34	18.73
Slovenien	0	0	0	0	4.34	4.44
Tschechische Republik	0	0	0	0	2.85	2.50

(Quelle: OIE)

### 3.1.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt?

#### Fallbeschreibung

1990 wurde in der Schweiz, am Institut für Tierneurologie des Tierspitals Bern, erstmals die bovine spongiforme Enzephalopathie diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt waren in Grossbritannien und Irland schon etwa 20 000 Fälle registriert worden (siehe Kapitel 3.1.2.2.).

Es handelte sich um eine 6-jährige, 6 Monate trächtige Simmental x Redholstein-Kuh. Sie zeigte Verhaltensstörungen mit Ängstlichkeit, Aggressivität und Zähneknirschen, Bewegungsstörungen mit Ataxie in der Nachhand, Hypermetrie v.a. in den Hintergliedmassen, Umfallen und Tremor und Sensibilitätsstörungen wie Überempfindlichkeit auf Berührung, Lärm und Licht.

Die Wahrscheinlichkeit eines BSE-Ausbruches in der Schweiz wurde anhand der damaligen Kenntnisse als klein eingeschätzt. Dies auch dank des seit Dezember 1990 bestehenden Verbots in der Schweiz Fleischabfallprodukte an Rinder zu verfüttern (Anonym 1990; Cachin *et al.* 1991).

#### Diagnostik

In der Diagnostik von BSE spielte die Schweiz eine Pionierrolle.

#### Klinik

Nach der Bestätigung der Diagnose des ersten Falles wurde die klinische Untersuchung verfeinert und sogar ein BSE-Check-Test entwickelt (Schicker 1997; Braun *et al.* 1997). In einer 1997 erschienenen Studie wurden 50 Kühe, später als BSE-positive Tiere bestätigt, klinisch, neurologisch und BSE-gezielt untersucht. Verhaltensstörungen wurden in 96% der Fälle, Sensibilitätsstörungen in 98% und Bewegungsstörungen in 88% der Fälle festgestellt.

Die Tatsache, dass es kein Symptom gibt, das eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität zeigt, bestätigt die Wichtigkeit der Kombination von Symptomen, um eine hohe diagnostische Effizienz zu erreichen.

Einzelne Symptome mit hoher diagnostischer Effizienz waren: Hypersensibilität bei Berührung (80,6%) und akustische Hypersensibilität (80,3%).

Einzelne Symptome mit hohem positivem Prediktivwert waren: Hypersensibilität auf Licht (95,7%), nervöses Ohr- und/oder Augenspiel (94,7%) und übermässiges Belecken des Flotzmauls (93,9%).

Hypersensibilität bei Berührung war das einzige Symptom mit einem hohen negativen Prädiktivwert (90,0%).

Klinische Sensitivität und Spezifität über 75% wurden in dieser Studie als hoch eingestuft und solche über 90% als sehr hoch.

### Histopathologie

Die Histopathologie bestätigte im Verlaufe der Jahre die klinischen Verdachtsfälle und ist heute noch für eine sichere Diagnose notwendig. Obwohl die neuropathologische Untersuchung nur beschränkt möglich war (ein Teil des Gehirnes wurde bakteriologisch untersucht), wurden schon beim ersten schweizerischen Fall 1991 die typischen Veränderungen beschrieben. Auffallend war eine spongiöse Auflockerung des Neuropils in gewissen Arealen der grauen Substanz des Hirnstamms. Es bestand zusätzlich eine leichte Gliose und eine Vakuolisierung der Nervenzellen. Es gab keine entzündliche Veränderung (Cachin *et al.* 1991).

### Schnelltest

1999 sind dann die ersten Schnelltests eingeführt worden. Sie basieren auf immunologischen Nachweismethoden des Prion-Proteins (Moynagh und Schimmel 1999).

### Umsetzung wichtiger Erkenntnisse

Die Bekämpfung der BSE in der Schweiz gilt heute als ein Vorbild für andere Länder. Dank den durchgeführten Studien sind die getroffenen Massnahmen immer zeitgemäss und effizient gewesen.

1999 führte man aufgrund der vermehrt vorkommenden BAB-Fälle (born after the feed-ban) und wegen der neuen Möglichkeit der Schnelltests die aktive BSE-Untersuchung ein. Zusätzlich zu den klinischen Verdachtsfällen wurden auch alle Krankschlachtungen, alle umgestandenen Tiere und eine amtliche Stichprobe von 7000 normal geschlachteten Rindern untersucht. Wie schon unter 1.1.5. aufgeführt, kam es erwartungsgemäss zu einem Anstieg der gemeldeten Fälle.

Die ersten Resultate zeigten doppelt so viele bestätigte Fälle (50) als wenn nur die klinischen Verdachtsfälle untersucht worden wären (25).

Eine weitere Unterbrechung des abnehmenden Trends erfolgte durch die Durchführung von sehr vielen Untersuchungen mittels Schnelltests auf freiwilliger Basis. Im Jahr 2001 wurden dabei sogar mehr positive Fälle gefunden (13) als durch die klinische Untersuchung (10).



## Prävalenz

Dem schweizerischen Erstfall aus dem Berner Jura folgten schnell weitere BSE-Fälle und bis ins Jahr 1994 verdoppelte sich deren Anzahl jedes Jahr. 1995 wurde mit 68 Fällen der Höchststand erreicht. Der Anstieg der jährlichen Fallzahlen wurde als Ausdruck der steigenden Zahl der Neuinfektionen, aber auch der verbesserten Überwachung angesehen.

Zwischen 1996 und 1998 fiel die Zahl der BSE-Fälle auf ein vorläufiges Minimum (von 45 auf 14 Fällen pro Jahr) ab.

Durch die Möglichkeit, nicht nur klinisch erkannte Fälle zu diagnostizieren, war es fortan möglich, ein wesentlich genaueres Bild über die Verbreitung und das Vorkommen der BSE zu gewinnen (Schaller 2002).

Die durch verschiedene Verfahren ermittelte BSE-Prävalenz in der Schweiz ist in den Tabellen 7 bis 9 dargestellt.

Tabelle 7: Durch Histopathologie bestätigte klinische Verdachtsfälle, die vor und nach dem Fütterungsverbot geboren wurden

<b>Jahr</b>	<b>Geboren vor Dezember 1990</b>	<b>Geboren nach Dezember 1990</b>
1990	1	0
1991	9	0
1992	15	0
1993	28	1
1994	63	0
1995	62	6
1996	38	7
1997	17	21
1998	4	10
1999	2	23
2000	0	17
2001	2	8
2002	2	6

(Quelle: BVET)

Tabelle 8: Zusätzliche, durch das Untersuchungsprogramm 1999 (UP 99) ermittelten BSE-Fälle in der Schweiz

<b>Jahr</b>	<b>Umgestanden, getötet</b>	<b>Krankschlachtung</b>	<b>Stichprobe</b>
1999	16	6	3
2000	8	8	0
2001	16	12	1
2002	8	2	1

(Quelle: BVET)

Tabelle 9: Zusätzliche, durch freiwillige Untersuchungen ermittelte BSE-Fälle in der Schweiz

<b>Jahr</b>	<b>Ermittelte Fälle</b>
2001	13
2002	5

(Quelle: BVET)

## Inzidenz

Der Prävalenz entsprechend hatte auch die Inzidenz ihre Schwankungen (Tab. 10).

Tabelle 10: BSE-Inzidenz in der Schweiz zwischen 1989 und 2001; Anzahl BSE-Fälle pro Mio. Rinder > 24 Monate Alter

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz</b>
1989	0
1990	1.0
1991	9.2
1992	15.5
1993	30.3
1994	67.6
1995	73.6
1996	48.5
1997	45.5
1998	16.0
1999	58.7
2000	40.6
2001	49.1
2002	27.9

(Quelle: OIE)

Die Inzidenz von BSE bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden in der Schweiz ist in den Tabellen 11 bis 15 dargestellt.

Tabelle 11: Inzidenz von BSE bei den untersuchten klinischen Verdachtsfällen

<b>Jahr</b>	<b>Positive/Untersuchte</b>	<b>%-Anteil</b>
2000	17/105	16.2%
2001	10/135	7.4%
2002	8/57	14.0%

(Quelle: BVET)

Tabelle 12: Inzidenz von BSE bei untersuchten umgestandenen und getöteten Tieren im Rahmen des UP 99

<b>Jahr</b>	<b>Positive/Untersuchte</b>	<b>‰-Anteil</b>
2000	8/7380	1.1‰
2001	16/8956	1.8‰
2002	8/10032	0.8‰

(Quelle: BVET)

Tabelle 13: Inzidenz von BSE bei den untersuchten Krankschlachtungen im Rahmen des UP 99

<b>Jahr</b>	<b>Positive/Untersuchte</b>	<b>‰-Anteil</b>
2000	8/5208	1.5‰
2001	12/7513	1.6‰
2002	2/8317	0.2‰

(Quelle: BVET)

Tabelle 14: Inzidenz von BSE bei den amtlichen Stichproben im Rahmen des UP 99

<b>Jahr</b>	<b>Positive/Untersuchte</b>	<b>‰-Anteil</b>
2000	0/7866	0‰
2001	1/5535	0.2‰
2002	1/5895	0.2‰

(Quelle: BVET)

Tabelle 15: Inzidenz von BSE bei den freiwilligen Untersuchungen mittels Schnelltest

<b>Jahr</b>	<b>Positive/Untersuchte</b>	<b>‰-Anteil</b>
2000	0/5225	0‰
2001	13/143757	0.1‰
2002	5/167109	0.03‰

(Quelle: BVET)

Das früheste Geburtsjahr einer diagnostizierten BSE-Kuh war 1984. Das infektiöse Agens dürfte demnach schon ab Mitte der 80er-Jahre schweizerische Kühe erreicht und infiziert haben.

Es ist z.T. belegt, dass die Tiere im ersten Lebensjahr infiziert werden. Wenn man davon ausgeht, dann ergeben sich rückläufig folgende Inzidenzen für die Ansteckung (Schaller 2002):

- 1984-1987: niedrige Inzidenz (0,14-1,1 Fälle/10'000 Kühe pro Jahr) in der West- und Zentralschweiz
- 1988-1990: höhere Inzidenz (1,1-10 Fälle /10'000 Kühe pro Jahr) über die gesamte Schweiz; es bestehen aber grosse Unterschiede zwischen den Bezirken
- 1990-1995: nach dem Fütterungsverbot hat die Inzidenz wieder abgenommen (1,1-3,1 Fälle/10'000 Kühe pro Jahr) und das über die ganze Schweiz etwa gleichmässig verteilt
- Nach 1996 ist eine sichere Aussage noch nicht möglich.

Genauere Analysen der Daten zeigten, dass 1995 die Neuerkrankungsrate bei den 4-jährigen Rindern erstmals abfiel; das signalisierte den Rückgang der Neuinfektionen nach dem Fütterungsverbot. Der rapide Rückgang der Fallzahlen in den folgenden zwei Jahren bestätigte zusätzlich diese Erwartungen (Perler *et al.* 2000).

TSE-Erkrankungen sind in der Schweiz seit Ende 1987 meldepflichtig. Bis anhin sind noch keine nvCJD-Fälle bekannt (Stand September 2003).

Eine CJD-Retrospektiverhebung des BAG (Bundesamt für Gesundheit) hat für die Periode 1988-1995 eine durchschnittliche, aber steigende Inzidenz von 1,1 Fällen pro Million Einwohner und Jahr festgestellt (Total 63 Fälle; Stand September 2003).

#### 3.1.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?

Weil man am Anfang davon ausging, dass BSE durch Scrapie-Erreger verursacht wird, fragte man sich schon 1989, ob nicht andere Spezies-Barrieren überwunden werden könnten, z.B. vom Rind auf den Menschen. Dies wurde anfangs für unwahrscheinlich gehalten, da die Übertragung von TSE zwischen den Spezies als ineffizient bezeichnet wurde (Taylor 1989a).

Nach dem Auftreten der bovinen spongiformen Enzephalopathie wurde in Grossbritannien 1990 trotzdem die epidemiologische Überwachung der CJD verstärkt.

Schon als die ersten nvCJD-Fälle im April 1996 publiziert wurden, gingen die Autoren davon aus, nvCJD könne mit BSE korreliert sein (Will *et al.* 1996).

Die Hypothese, dass BSE und nvCJD kausal verbunden seien, basierte zunächst unter anderem auf ihrem gleichen örtlichen Vorkommen in England, wobei die BSE dort vermutlich einen neuen Risikofaktor darstellte.

Im Oktober 2000 wurde in London der lang erwartete Bericht der Regierung zur Entwicklung der BSE-Epidemie veröffentlicht. Das auf den ersten Blick wichtigste Faktum stellte die Tatsache dar, dass erstmals auch in der Politik offiziell und definitiv ohne wenn und aber davon gesprochen wurde, dass eine Tierkrankheit auf den Menschen übertragen worden sei (Bernheim 2000; Lahrtz 2000).

Es brauchte auf jeden Fall noch weitere Untersuchungen über die neuropathologischen Profile von vergangenen und gegenwärtigen CJD-Fällen in Grossbritannien und anderswo, um dies zu untermauern (Hörnlimann 2001; Will *et al.* 1996).

Verschiedene Analysen haben inzwischen gezeigt, dass es sich bei BSE-Prionen und dem Erreger der nvCJD beim Menschen um den gleichen Prion-Stamm handelt, und es somit wahrscheinlich ist, dass nvCJD durch BSE-Prionen verursacht wird (Tab. 16).

Tabelle 16: Argumente, die für oder gegen die Möglichkeit sprechen, dass BSE auf den Menschen übertragen werden kann

Argument	Pro	Contra
Übereinstimmung in der geographischen und zeitlichen Ausbreitung von BSE und nvCJD	X	
Das Erkrankungsmuster von CJD und nvCJD unterscheidet sich; dazu weist nvCJD für BSE typische Gewebsveränderungen auf	X	
Experimentelle Infektionen von nicht menschlichen Primaten mit BSE führten zu pathologischen Merkmalen wie bei nvCJD	X	
Ähnlichkeit von BSE- und nvCJD-Erreger	X	
Anzahl und Verteilung der bisherigen nvCJD-Fälle lassen (noch) nicht auf eine Epidemie schliessen, wie dies bei BSE der Fall war		X
Von nvCJD betroffene Patienten hatten keine überdurchschnittliche BSE-Exposition		X
Bei nvCJD-Patienten konnte keine auffällige diätetische Exposition festgestellt werden		X

(Quelle: Rogivue *et al.* 2002)

Wenn man alle Hinweise für die Hypothese, BSE sei eine Zoonose, isoliert betrachtet, ist diese Möglichkeit nicht sicher bewiesen. Betrachtet man jedoch die Fülle der Daten im Kontext, so ist sie wahrscheinlich richtig (Rogivue *et al.* 2002).

Überraschenderweise wurde 2002 die Hypothese lanciert, BSE könne beim Menschen nicht nur die nvCJD, sondern auch die sporadische Form auslösen oder zumindest eine Form, die nicht von der sporadischen Form zu unterscheiden sei (Asante *et al.* 2002).

Auch dies bleibt momentan nur eine Hypothese, die auf Tierversuchen mit transgenen Mäusen basiert, und die noch viele andere Studien und Diskussionen nach sich ziehen wird.

### 3.1.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert?

#### *Ante mortem*

##### Klinik

Das klinische Krankheitsbild ist durch unspezifische Allgemeinbefunde wie Abmagerung, verminderte Leistung, reduzierte Fresslust und niedrige Herzfrequenz sowie durch neurologische Störungen geprägt. Fast alle Tiere zeigen Verhaltensstörungen, die gekennzeichnet sind durch eine erhöhte sensomotorische Erregbarkeit. Auffällig sind Sensibilitätsstörungen auf taktile, akustische und visuelle Reize. Die meisten Tiere zeigen auch Bewegungsstörungen (Braun *et al.* 1997). Siehe dazu auch Kapitel 3.1.1.3. und 3.1.2.3.

Es gibt keinen pathognomonischen Komplex von Befunden, der eine gesicherte klinische Diagnose von BSE erlaubt. Dennoch ist die Symptomatik, im Gegensatz zu Scrapie, relativ typisch. Laboranalysen (Blut, Harn, Liquor, Milch) dienen lediglich zur Abklärung von Differentialdiagnosen, da sie in BSE-Fällen unauffällig sind (Braun *et al.* 1998a).

Im Rahmen des UP 99 wurde eine Methode entwickelt, mit der ein möglichst hoher Anteil BSE-infizierter Tiere *ante mortem* in der Gruppe der krankgeschlachteten Tiere erkannt werden kann, nachdem sie unentdeckt den Filter der klinischen Untersuchung passiert haben. Viele der BSE-positiven Tiere in der Gruppe der Krankgeschlachteten befinden sich wahrscheinlich in der Phase der klinischen Erkrankung, die durch andere Symptome gekennzeichnet ist als die Phase, in der die klinischen Verdachtsfälle auffällig werden.

Durch die Konzentration auf eine geeignete Auswahl gewichteter Symptome (Aggressivität, Zähneknirschen, Glotzaugen, vermindertes Wiederkauen, Festliegen, Übererregbarkeit und Aufsteheschwierigkeiten) ist es möglich, mehr als 50% der Tiere, die der initialen klinischen Erkennung entgangen sind, mit hinreichender Spezifität anlässlich der *ante mortem*-Untersuchung zu erkennen (Hett *et al.* 2002).

Damit kann man z.T. verhindern, dass BSE-Tiere in die Normalschlachtung gelangen und dadurch die Kontaminationsgefahr mit infektiösem Material entlang der Schlachtkette reduzieren.

### Lebendtest

Eines der vordringlichsten Ziele der Forschung ist es, die Krankheit nicht erst nach ihrem Ausbruch oder sogar nach dem Tode, sondern bereits im lebenden, klinisch unauffälligen Tier diagnostizieren zu können.

Der deutschen Pharmafirma Boehringer Ingelheim ist es offenbar gelungen, das Blut nach sogenannten Surrogat-Markern oder „Stellvertretern“ abzusuchen, die als Fingerabdruck der Krankheit zu werten sind (Lüthi 2001). Nach der Initialphase konnte man aber den Test nicht validieren, und dieses vielversprechende Vorhaben wurde eingestellt.

Die Schweizer Biotechfirma Ares-Serono hat eine Methode entwickelt, mit der bereits kleinste Konzentrationen von verdrehtem Prion im Liquor oder im Blut nachgewiesen werden können. Das Verfahren basiert auf der Vermehrung des krankmachenden Prions im Reagenzglas, wie sie auch im Körper ablaufen soll. Doch während die für den Nachweis nötige Vermehrung im Körper mehrere Jahre dauert, wird sie im Reagenzglas in nur wenigen Stunden erzielt (Saborio *et al.* 2001).

Auch die Schweizer Firma Prionics AG hat zusammen mit der israelischen PrioSense im April 2002 mit der Entwicklung eines Lebendtests für Prionenerkrankungen begonnen. Der Test basiert auf der kürzlich gemachten Entdeckung, dass das krankheitsspezifische Prion-Protein im Urin von infizierten Tieren und Menschen vorkommt (Musshafen 2002).

Die Gruppe um Prof. Adriano Aguzzi vom Institut für Neuropathologie der Universität Zürich hat ein körpereigenes Protein identifiziert, das in der Lage ist, das krankmachende vom gesunden Prion-Eiweiss zu unterscheiden. Man hofft, in nicht allzu ferner Zukunft eine Möglichkeit zu finden, um angesteckte Personen in einem frühen Stadium - womöglich bevor die krankmachenden Prionen ins Gehirn vorgedrungen sind - identifizieren und behandeln zu können (Fischer *et al.* 2000).

All diese Tests sind noch nicht validiert, und es ist nicht voraussehbar, ob und wann sie für die Diagnose am lebenden Tier und Mensch zugelassen werden.

## *Post mortem*

### Elektronenmikroskopie

Schon 1987, vor der Publikation des ersten BSE-Falles in Grossbritannien, bezeichnete Scott den Nachweis von Scrapie-assoziierten-Fibrillen (SAF) mittels Elektronenmikroskopie als eine zur Histologie zusätzliche diagnostische Hilfe für TSE, die auch in Fällen durchgeführt werden kann, in denen kein fixiertes oder nur gefrorenes Material zur Verfügung steht (Scott *et al.* 1987).

### Histopathologie

Für eine sichere BSE-Diagnose ist eine histopathologische Untersuchung des Gehirns *post mortem* auch noch heute notwendig. Die Neuropathologie der BSE ist – wie bei allen Prionenkrankheiten – durch typische Veränderungen im ZNS geprägt (Wells und Wilesmith 1995). Neurologische Degeneration ist ein wichtiger Hinweis für BSE, obwohl allein nicht pathognomonisch. Essentiell für die Diagnose ist die Vakuolisierung der Neuronen und des Neuropils (Fatzner *et al.* 1996).

Seit dem ersten BSE-Fall in der Diagnostik eingesetzt, ist die histopathologische Untersuchung ein relativ schneller, spezifischer Nachweis mit gleichzeitig hoher Sensitivität. Trotzdem zeigen die betroffenen Tiere nicht früher als 6 Monate vor Ausbruch der klinischen Symptomen die ersten Veränderungen (Wells *et al.* 1998). Somit können auch mittels Histopathologie nur im späten Krankheitsstadium befindliche Tieren erkannt werden.

### Immunhistochemie (IHC)

Zuverlässiger ist der immunhistochemische PrPSc-Nachweis (mit Prion-Protein-Scrapie ist das falsch gefaltete Protein gemeint, das wahrscheinlich BSE und andere TSE verursacht) in Gehirn-Schnitten. Dieses Verfahren gehört heute zum diagnostischen Standard (Botteron 2002).

### Schnelltests

Auch verschiedene Schnelltests haben in der Zwischenzeit einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik erlangt. Z.B. gilt die in der Schweiz bekannte immunologische Diagnostik mittels Western-Blot heute als ein schneller, zuverlässiger Test mit sehr hoher Sensitivität und sehr hoher Spezifität (Moynagh und Schimmel 1999; Oesch 1999). Diese Schnelltests werden zur Zeit europaweit v.a. für das Screening von Risikopopulationen und Schlachttieren angewendet. Ist der Schnelltest positiv, muss das Resultat vom Referenzlabor mittels Histopathologie und IHC bestätigt werden.

### 3.1.3. Therapie

#### 3.1.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt?

Aus verschiedenen Gründen sind Therapien gegen die bovine spongiforme Enzephalopathie bisher noch nicht durchgeführt worden. Einerseits gibt es noch keine Medikamente, die gute Resultate zeigen und andererseits handelt es sich um eine auszurottende Seuche, die einen eventuell möglichen Medikamenteneinsatz nicht zulässt.

Zwar sind unter experimentellen Bedingungen die unterschiedlichsten Substanzen für die TSE-Behandlung getestet worden – einige verlängerten tatsächlich das Leben oder minderten die Symptome von mit Scrapie infizierten Labortieren. Die Wahl der eingesetzten Moleküle erfolgte aber unsystematisch, und mögliche Wirkungsmechanismen sind daher uneinheitlich. Zudem kommen einige der Substanzen als Medikament nicht in Frage, da sie für Säugetiere toxisch sind (Weidmann 2001).

#### 3.1.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?

Obwohl noch keine praktikable Therapie bekannt ist, wird intensiv in zwei Richtungen geforscht: Einerseits nach einer präventiven Methode in Form einer Schutzimpfung, andererseits nach einer Methode, um die Krankheit nach ihrem Ausbruch zu heilen.

#### Prophylaxe

Dabei handelt es sich fast durchwegs um immunologische Ansätze, also Antikörper oder Antikörperfragmente gegen Prionen.

Das Prinzip der untersuchten passiven Immunisierung: Von aussen zugeführte Antikörperfragmente lagern sich an die normalen Prionen auf der Oberfläche von Wirtszellen an und können diese so vor dem Umlappen in die verdrehte Form schützen (Peretz *et al.* 2001).

Eine aktive Immunisierung ist wegen derselben Aminosäuresequenz von normalen und krankhaften Prionen zur Zeit nicht möglich (Weidmann 2001).

#### Heilung

Ein Molekül, so die Annahme einer Studie, würde sich im Bereich der für die Faltung ausschlaggebenden Stelle am Prion-Protein anlagern und so eine Verdrehung verunmöglichen oder aber das bereits verdrehte Eiweiss wieder in seine normale, nicht infektiöse Struktur zurückführen (Gilch *et al.* 2001; Soto *et al.* 2000). Ob dieser Ansatz tatsächlich jemals zu einer wirksamen Behandlung führen wird, bleibt offen.

Weitere Ansätze auf dem Gebiet der Prion-Therapien stammen von Prusiners Gruppe aus San Francisco. Bestimmte Psychopharmaka und Anti-Malaria-Mittel scheinen die Verdrehung von Prionen, wenn auch nicht über eine direkte Interaktion, zu hemmen. Allerdings warnen selbst die Leiter der Studie vor überhöhten Erwartungen (Korth *et al.* 2001).



Die meisten dieser Ansätze stecken noch im experimentellen Stadium, und bis heute ist es nicht gelungen, einen Menschen oder ein Tier mit einem Prion-Leiden zu heilen. Wie auch bei anderen TSE, handelt es sich bei BSE um eine Krankheit mit progressivem Verlauf. Nach 40 bis 60 Tagen verenden die Tiere oder müssen getötet werden (Braun 1998; Wells *et al.* 1987; Wilesmith *et al.* 1988).

### **3.1.4. Bekämpfung**

#### **3.1.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft?**

Schon anfangs 1990er Jahre, als über das zoonotische Potential der Erkrankung erst spekuliert werden konnte, wurden in der Schweiz umfangreiche Bekämpfungsmassnahmen auf allen Ebenen der landwirtschaftlichen Produktion ergriffen (Heim und Kihm 1999).

Von diesen Massnahmen waren für die Betrachtung der BSE-Epidemiologie in der Schweiz drei Punkte besonders bedeutsam (siehe auch Kapitel 3.1.9.):

- Die Verhinderung der Rezyklierung der BSE-Erreger über Futtermittel
- Die im Verlauf der Zeit immer wieder angepassten Bekämpfungsmassnahmen bei „Risikotieren“ (Nachkommen, Kohorten)
- Die kontinuierliche Verbesserung der Überwachung.

Zwischen 1988 und 1989 erhielt die Schweiz detaillierte Daten über die neue Krankheit und die betroffenen Massnahmen aus Grossbritannien und plante ein Überwachungssystem.

Eine Informations-Kampagne wurde lanciert, um die Tierärzte mit den BSE-Symptomen vertraut zu machen.

Dazu wurde ein für BSE zuständiges Referenzlabor eingerichtet (Institut für Tierneurologie, Veterinärmedizinische Fakultät Bern).

Die für die Diagnose zuständigen Personen wurden in Grossbritannien ausgebildet.

Obwohl noch keine Hinweise für die Übertragung von BSE auf den Menschen bestanden, beseitigte man im Schlachthof vom 8. November 1989 an das Gehirn und vom April 1990 an den ganzen Schädel, Augen, Rückenmark, Milz, Thymus, Eingeweide, sichtbares Lymph- und Nervengewebe sowie Lymphknoten von allen Rindern, die älter als 6 Monate waren.

Als wichtigste Massnahme zur Bekämpfung der Krankheit wurde am 1. Dezember 1990 das Fütterungsverbot von Fleisch- und Knochenmehl verhängt, wobei aufgrund der langen Inkubation der Erfolg dieser Massnahme frühestens vier bis fünf Jahre später abgeschätzt werden konnte.

Eine Anzahl Proben aus Futtermöhlen wurden jedes Jahr durch die zuständigen Behörden mikroskopisch untersucht, um sicherzustellen, dass kein Fleisch- und Knochenmehl im Rinderfutter vorhanden sei (Momcilovic und Rasooly 2000).

#### **3.1.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert?**

Die Überwachung wurde nach der Entwicklung neuer Labormethoden zum Nachweis pathologisch veränderter Prionen im Hirnstamm zusätzlich intensiviert. Dadurch konnten weitere Risikogruppen erfasst und in der Folge auch BSE-Fälle entdeckt werden, die vorher nicht als klinische Verdachtsfälle auffällig geworden waren (Heim und Kihm 1999).

Bis 1996 wurde bei einem Seuchenfall lediglich das erkrankte Tier getötet – ohne Konsequenzen für die übrigen Tiere des Bestandes.

Das Jahr 1996 markierte in vielfacher Hinsicht eine Verschärfung und einen Wendepunkt der BSE-Problematik. Zum einen wurden die zehn ersten Fälle von nvCJD in Zusammenhang mit BSE gebracht, zum anderen traten in der Schweiz die ersten BAB-Fälle auf. Die vermehrte Aufmerksamkeit brachte einen Anstieg der Fälle mit sich, und die Schweiz wurde im Exportbereich von vielen Ländern benachteiligt.

Der Bund fühlte sich gezwungen, die Herdentötung einzuführen. Trotzdem wurde durch den Ende 1998 erreichten Tiefstand der BSE-Fälle die Hoffnung genährt, dass die Epidemie bald überstanden sein könnte.

Mit dem Einsatz eines neuen Labortests (Prionics®) begann in der BSE-Diagnostik und – Bekämpfung 1999 ein neues Kapitel.

Auch dank der Entwicklung solcher Schnelltests führte man das UP 99 ein (Doherr 1999; Perler *et al.* 2000). Wie erwartet, kam es zu einem erneuten Anstieg der absoluten Anzahl der diagnostizierten BSE-Fälle.

Aufgrund der gesammelten epidemiologischen Daten wurde im Juli 1999 die Herdentötung (alle Tiere eines Bestandes werden ausgemerzt) durch die Kohortentötung abgelöst (es werden nur diejenigen Tiere ausgemerzt, die zwischen einem Jahr vor und einem Jahr nach der Geburt des betroffenen Tieres geboren wurden). Bei BSE ist die Kohortentötung international noch einzigartig, doch stösst das Vorgehen auch im Ausland auf Interesse.

2001 begannen die freiwilligen Untersuchungen von Schlachtrindern, die rund 70% der geschlachteten Rinder abdecken. Dadurch wurde die bis dahin stetige Abnahme der Anzahl Fälle wieder unterbrochen.

### **3.1.5. Tierseuche**

#### **3.1.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?**

Im Juni 1988 wurde BSE in Grossbritannien zur anzeigepflichtigen Tierkrankheit erklärt. Diese „neue“ Krankheit wurde in der Schweiz umgehend nach dem ersten diagnostizierten Fall zur meldepflichtigen Tierseuche erklärt.

#### **3.1.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert?**

Mit dem grossen Bekanntheitsgrad, den BSE in wenigen Jahren erlangte, tauchten in der Gesellschaft folgende Fragen auf:

- Kann der Verzehr von Fleischprodukten aus BSE-infizierten Rindern eine tödliche Gehirnerkrankung beim Menschen hervorrufen?
- Sind dabei nur das Gehirn und das Rückenmark als gefährlich anzusehen oder besteht die Gefahr auch beim Genuss des edelsten Filets?
- Ist der Erreger in der Milch enthalten?
- Kann sich der Erreger auch in Rindern ausbreiten, ohne dass sie klinisch krank werden? Wenn ja, wie kann man diese Tiere erkennen und aussondern?
- Und wie steht es mit dem Schafffleisch, zumal Schafe ebenfalls mit BSE angesteckt werden können?

Endgültige Antworten gibt es bis anhin für keine der oben aufgeführten Fragen, unter anderem weil sich die BSE-Epidemie in wesentlichen Merkmalen von bekannten Tierseuchen der Vergangenheit unterscheidet (Aguzzi 2000). Die Wirksamkeit der Massnahmen (wie z.B. das Verfütterungsverbot) konnte erst nach einer Inkubationszeit von etwa fünf Jahren bewertet werden. Dies zwang die Behörden, in der Öffentlichkeit mit Risikoabwägungen zu argumentieren.

#### Wirtschaftlicher Effekt

Die Vorstellung der möglichen wirtschaftlichen Auswirkungen von BSE verzögerte in Europa ihre Ausrottung. BSE wurde lange Zeit als ein Problem von einigen wenigen Ländern angesehen. Obwohl mit der Zeit immer mehr europäische Staaten BSE entdeckten, wurden immer wieder Stimmen laut, dass die gemeldeten Fälle nicht der Realität entsprechen. Auch die Resultate der Risikoabschätzung, die Hinweise gaben, dass auch Länder ohne gemeldete BSE betroffen sein könnten, wurden von den betroffenen Ländern als nicht haltbar eingestuft. Somit konnten Länder mit der Behauptung keine BSE-Fälle aufzuweisen, potentiell infektiöses Material weiter exportieren (Heim und Kreysa 2002).

Obwohl die Entdeckung von BSE auf kurze Sicht als ernstes wirtschaftliches Problem gelten kann, hat die versäumte Aufdeckung der Krankheit, die ja dennoch existiert, bedrohlichere Folgen und erweist sich sowohl mittelfristig als auch langfristig als weit kostspieliger. Bei möglichem Risiko sind prophylaktische Massnahmen billiger als verspätetes Handeln (Heim und Kreysa 2002).

#### Zoonotischer Effekt

Anfangs hatte BSE in der Öffentlichkeit keine hohen Wellen geworfen.

Das änderte sich erst drastisch, als die britische Regierung im Frühjahr 1996 einen Zusammenhang zwischen den Fällen einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen und BSE nicht ausschloss (Will *et al.* 1996).

Das mögliche zoonotische Potential von BSE wurde aber schon früher vermutet und untersucht (Will *et al.* 1996).

Der damals zuständige Bundesrat Delamuraz erklärte, „das Risiko für den Menschen, als Folge von BSE zu erkranken, sei kleiner als das Risiko, auf dem Zürcher Paradeplatz von einem Krokodil gebissen zu werden.“ Allerdings kann auch heute noch niemand mit Sicherheit sagen, wie hoch das Ansteckungsrisiko wirklich ist (Perler *et al.* 2000).

Der Beweis für den kausalen Zusammenhang steht zwar immer noch aus, die Indizien häufen sich jedoch: Über 70 Menschen sind mittlerweile in Grossbritannien an nvCJD gestorben, dazu zwei in Frankreich und einer in Irland (Perler *et al.* 2000).

#### 3.1.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt?

In der Schweiz wurde die BSE im Januar 1994 in die Tierseuchenverordnung aufgenommen. Die darin enthaltenen Massnahmen wurden dann laufend dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst.

### 3.1.6. Ursache

#### 3.1.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen?

Viele Spekulationen über den TSE-Erreger sind im Verlaufe der Zeit aufgestellt worden: der Erreger besitze weder Nukleinsäure noch Proteine, oder er sei nur aus Proteinen, oder er sei ein Polysaccharid (Field 1966) oder ein Membranfragment (Gibbons und Hunter 1967).

Da das infektiöse Agens Eigenschaften von Viren aufweist, wurden TSE ursprünglich auch als „Slow Virus Diseases“ bezeichnet (Alper *et al.* 1967).

Schon 1967 wurde die „Nur-Eiweiss-Hypothese“ von Griffith angesprochen. Diese Theorie wurde dann 1991 von Prusiner formuliert und wird heute (Oktober 2003) weitestgehend akzeptiert (Griffith 1967; Prusiner 1991).

#### Prion-Hypothese

BSE ist eine infektiöse Prionenerkrankung. Als Ursache für den infektiösen Charakter dieser Krankheit wird angenommen, dass das PrP<sup>Sc</sup> (Prion-Protein-Scrapie), wenn es mit PrP<sup>C</sup> (Prion-Protein-Cell) in Kontakt kommt, dieses offensichtlich direkt oder indirekt veranlasst, selbst die pathologische Form anzunehmen (Caughey und Raymond 1991; Prusiner 1991). Man stellt sich vor, dass von einfacher räumlicher Wechselwirkung bis hin zu einer über ein induzierbares Enzym stattfindenden Umformung alles möglich ist (Prusiner *et al.* 1990; Weissmann 1991a).

#### Virino-Hypothese

Gegen die „Nur-Eiweiss-Hypothese“ spricht die „Virino-Hypothese“. Demnach handelt es sich lediglich um eine Variante der Virus-Hypothese, die davon ausgeht, dass das infektiöse Agens zwar aus einer spezifischen Nukleinsäure besteht, aber von dem vom Wirt kodierten PrP<sup>Sc</sup> umhüllt wird (Kimberlin 1982). Heute gilt die „Virino-Hypothese“ als unwahrscheinlich.

#### Kombination Prionen-Virino

Weissmann schlug 1991 eine Kombination der beiden Theorien vor.

Von der „Protein-only“-Theorie bezog diese Theorie die Erklärung für das Phänomen der Speziesbarriere und die Erklärung für die Herkunft von sporadischen und genetisch bestimmten Prion-Krankheiten.

Von der „Virino“-Hypothese wurde die These übernommen, dass eine Nukleinsäure verantwortlich für die phänotypischen Eigenschaften sei und in der Zelle repliziert werde. Sie negierte aber, dass diese Nukleinsäure essentiell sei für die Infektiosität, und dass sie ein Erreger-spezifisches Genom sei (Weissmann 1991b).

#### Intoxikations-Hypothese

1988, bevor epidemiologische Studien über die neue Krankheit der Rinder abgeschlossen waren, schlug Boothby die Möglichkeit vor, BSE habe toxische Ursache und sei mit einer landwirtschaftlichen Chemikalie in Zusammenhang zu bringen (Boothby 1988).

Diese Intoxikations-Theorie wurde aber zwei Wochen später sofort kritisiert und als unwahrscheinlich eingestuft. Jack relativierte die Intoxikationshypothese. Für ihn konnte es sich tatsächlich um eine Intoxikation handeln, und zwar um eine biologische, die vielleicht im Futter vorhanden war (Jack 1988; Wells 1988).

### Organophosphate-Hypothese

Die Idee, Organophosphate seien die einzige Ursache für BSE wurde von Purdey unterstützt und verfolgt. Er setzt sich heute noch gegen die weitverbreitete Prion-Hypothese ein (Purdey 1996a, b, 1998, 2000). Hier seine wichtigsten Argumente:

- In behandelten Kühen sind Rückstände gefunden worden
- Die BSE-Epidemie-Welle hat sich hauptsächlich in den Gebieten entwickelt, in denen das Mittel eingesetzt wurde
- Pour on-Präparate sind ein Risiko. Das Insektizid wird unmittelbar auf Kopf und Rücken des Tieres verbracht, also sehr nahe an den meisten Nervenzellen.

Purdey wird mehr und mehr durch Wissenschaftler aus den USA, Japan und auch der Schweiz unterstützt.

### Virus-Hypothese

Einige Wissenschaftler halten nach wie vor an der Meinung fest, dass hinter dem Erreger ein Virus steckt. Zu diesen Forschern gehört auch Diringer. Der gelernte Chemiker gilt als vehementer Kritiker der Prion-Hypothese, die, wie er sagt, auf falsch gedeuteten und unsauber durchgeführten Experimenten beruhe (Diringer 2001).

Die Virus-Hypothese wird von immer weniger Wissenschaftlern unterstützt und verfolgt. Alle Versuche, das Virus aufzuspüren, sind bisher gescheitert.

#### 3.1.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt?

Gross war die Überraschung, als Oesch 1985 nachweisen konnte, dass das PrP durch ein zelluläres Gen in jedem gesunden Organismus kodiert wird und dass PrP auch in nichtinfizierten Geweben vorhanden ist (Oesch *et al.* 1985). Er bestätigte auch die Resistenz von PrP im infizierten Gewebe gegen Proteinase K. In gewaschenen Proben mit Scrapie-Prionen fand auch er keine Nukleinsäure.

Carlson gelang es 1986, den Prion-Gen-Komplex (Prn) im Mausgehirn nachzuweisen. Es besteht aus dem Gen Prn-p, welches das Protein kodiert, und aus dem Gen Prn-i, welches die Inkubationszeit der Krankheit steuert (Carlson *et al.* 1986).

In der Folge wurden verschiedene Experimente mit transgenen Mäusen und Hamstern durchgeführt, um die Mechanismen der Krankheitsentstehung besser zu verstehen. So konnten viele wichtige Grundprinzipien der TSE-Pathophysiologie studiert und erklärt werden. Auf Grund der unterschiedlichen Art der Manifestation von TSE in den verschiedenen Spezies ist jedoch grosse Vorsicht angebracht, wenn man Resultate aus dem Nagersystem auf andere Spezies direkt übertragen will.

Diese Untersuchungen bestätigten die Hypothese, dass der durch den Wirt kodierte Prp-Gen-Komplex alle Aspekte der TSE beeinflusst. Er bestimmt die Artspezifität, die Inkubationszeit, die Synthese des PrPSc, die Verteilung und die Art der neuropathologischen Läsionen und nicht zuletzt die Vermehrung des Prions (Prusiner 1991; Prusiner *et al.* 1990; Weissmann 1991a).

Dass das normale, menschliche Prion-Eiweiss offenbar ganz ähnlich gefaltet ist wie das Rinder-Prion bestätigte Nobelpreisträger Prof. Kurt Wüthrich im 2000. Dies bedeutet für die Zürcher Wissenschaftler, dass eine Spezies-Barriere zwischen Mensch und Rind minimal oder nicht existent sein dürfte (Calzolari *et al.* 2000; Lopez Garcia *et al.* 2000; Zahn *et al.* 2000).

### 3.1.7. Übertragungswege

#### Entstehung

Im Dezember 1988 wurde die erste epidemiologische BSE-Studie veröffentlicht. Der Gebrauch von therapeutischen oder landwirtschaftlichen Chemikalien war kein gemeinsamer Faktor für die registrierten BSE-Fälle.

Spezifische genetische Analysen schlossen aus, dass BSE ausschliesslich durch einfache Mendel'sche Regeln vererbt sein könnte. Es wurde auch ausgeschlossen, dass BSE durch Rinder- oder Samenimport aufgetreten sein könnte.

Die Studie unterstützte hingegen die damaligen Hinweise auf eine ätiologische Ähnlichkeit zwischen BSE und Scrapie. Das Ergebnis der Studie war mit einer Exposition von Rindern zu Scrapie-ähnlichen Agentien vereinbar.

Es wurde festgestellt, dass die Tiere durch Futtermittel infiziert wurden, die Wiederkäuerproteine aus Scrapie-kranken Schafen enthielten. Mit grösster Wahrscheinlichkeit erfolgte die Infektion der Rinder während der Aufzuchtphase im 1. Lebensjahr (Wilesmith *et al.* 1988).

Folgende Faktoren liessen diese Hypothese als wahrscheinlich erscheinen:

- Die Zunahme von 16% in der britischen nationalen Schaf-Population seit 1981
- Als Folge davon eine relative Zunahme der Scrapie-Prävalenz
- Änderungen in den industriellen Verarbeitungsprozessen von tierischen Abfällen für die Produktion von Fleisch- und Knochenmehl.

Die erkrankten Rinder wurden anfangs nicht unschädlich beseitigt, sondern ihrerseits wieder in die Nahrungsmittel-Kette eingeschleust, so dass andere Rinder möglicherweise durch Fleisch- und Knochenmehl kranker Tiere infiziert wurden.

Andere Autoren vermuten jedoch, dass spontane Fälle von originärer BSE bei Rindern zur Kontamination von Tierkörpermehlen mit dem BSE-Erreger und damit zum Ausbruch der BSE-Epidemie führten (Eddy 1990, 1995; Marsh 1993). Auch der im Jahr 2000 erschienene Bericht der britischen Regierung kam zu diesem Schluss. Demnach soll die BSE-Epidemie durch die zufällige Erkrankung eines einzigen Rindes in den siebziger Jahren entstanden sein. Durch die Verarbeitung der Schlachtabfälle des betreffenden Tiers zu Tiermehl wurde das Infektionskarussell in Gang gebracht, so dass innert kurzer Zeit eine grosse Anzahl von Tieren infiziert wurde.

Diese Hypothese impliziert, dass BSE trotz Gegenmassnahmen jederzeit wieder entstehen könnte.

## Infektionswege

### Alimentär durch Fleisch- und Knochenmehl

Ein Faktor, der für die Futtermittelhypothese spricht, ist die Änderung in der industriellen Produktion von Tiermehlen. Seit dem Ende der 70er Jahre wurde in Grossbritannien auf eine Fettextraktion des Behandlungsgutes mit organischen Lösungsmitteln verzichtet. Gleichzeitig wurden die Behandlungstemperaturen und -zeiten reduziert. Die Produktion von Fleisch- und Knochenmehlen stieg an (Wilesmith *et al.* 1991). Auch für die Schweiz ist anzunehmen, dass die Krankheit via Tierfutter aus England über Frankreich importiert wurde.

### Horizontal oder vertikal

Eine horizontale (durch Kontakt zwischen zwei Tieren) oder vertikale Übertragung (vom Mutter-/Vatertier auf das Kalb) des BSE-Erregers spielt sehr wahrscheinlich keine grosse Rolle (Braun *et al.* 1998a; Curnow und Hau 1996; Fatzer *et al.* 1998; Wilesmith *et al.* 1997).

Die Übertragung von BSE durch direkten Kontakt mit BSE-infizierten Tieren kann aufgrund der niedrigen Inzidenzen innerhalb der betroffenen Herden in Grossbritannien sowie des fast ausschliesslich sporadischen Auftretens von BSE in der Schweiz nahezu ausgeschlossen werden.

Das Risiko, dass Kälber von BSE-Kühen selber erkranken, wurde in einer Studie 1997 auf etwa 10% geschätzt. Unter natürlichen Feldbedingungen wäre dasselbe Risiko etwa 1%, was den Schluss zulässt, dass BSE nicht durch maternale Übertragung zu unterhalten wäre und auch ohne jegliche Form von selektivem Töten verschwinden würde (Anonym 1996; Wilesmith *et al.* 1997).

Wilesmith wies aber darauf hin, dass ein maternaler Effekt nicht auf der direkten Übertragung von der Mutter auf den Fetus oder das Neugeborene beruhen müsse, sondern dass auch genetische Faktoren zu berücksichtigen seien: die Nachkommen von an BSE erkrankten Kühen mit demselben genetischen Muster wie die Mutter könnten die Empfänglichkeit der Mutter und somit ein höheres Risiko geerbt haben (Wilesmith *et al.* 1997).

### Bluttransfusion

Britische Forscher haben im Jahr 2000 veröffentlicht, dass der BSE-Erreger via Bluttransfusion von einem Schaf auf das andere übertragen werden kann. Trotzdem ist nach wie vor ungeklärt, ob die für Schafe gültigen Ergebnisse auch für Rind und Mensch gelten (Brown 2000; Holada *et al.* 2000; Houston *et al.* 2000; Sivakumaran 2000).

## Fazit

Bisher bekannte Infektionswege sind die direkte experimentelle Injektion von infektiösem Gewebe ins Gehirn und der Verzehr von mit BSE kontaminiertem Tierfutter oder Lebensmitteln unter natürlichen Bedingungen.

Unklar ist nach wie vor, wie die Erkrankung bei den jeweiligen Tieren im Detail verläuft und ob noch weitere Übertragungswege existieren.

### 3.1.8. Epidemiologie

#### 3.1.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen?

Die Kausalität zwischen falsch gefalteten Prion-Proteinen und BSE und/oder nvCJD ist heute noch nicht sicher bewiesen, auch wegen der Tatsache, dass man noch nicht 100% sicher sein kann, dass TSE nur durch Proteine hervorgerufen werden können.

Die einzigen Hinweise dafür, dass es sich um falsch gefaltete Prion-Proteine handeln muss, basieren auf verschiedenen Tierversuchen. Meistens wurden dafür Versuche mit Mäusen durchgeführt. In diesen Systemen können viele wichtige Grundprinzipien der TSE-Pathophysiologie studiert und erklärt werden. Bemerkenswert ist, dass insbesondere Studien an Rindern gezeigt haben, dass sich die im Nagersystem gewonnenen Erkenntnisse nicht direkt auf das Rind übertragen lassen.

#### 3.1.8.2. Welche Statistik wurde angewendet?

Schon bei den ersten BSE-Fällen spielten die zur Verfügung stehenden Methoden zur Erfassung der Daten eine sehr wichtige Rolle. Die gesammelten Daten wurden mit konventionellen epidemiologischen Methoden analysiert, um eine quantitative Beschreibung der Krankheit zu ermitteln.

Es wurde dabei auch ein Computer-Simulationsprogramm angewendet (Wilesmith *et al.* 1988).

Dank dieser elektronischen Erfassung und Verarbeitung der gesammelten Daten konnte man in kurzer Zeit sehr wichtige Informationen gewinnen. Mit der Interpretation solcher Informationen konnte man dann verschiedene Assoziationen bestimmen, die ihrerseits das Verständnis über die „neue“ Erkrankung verbessern konnten

(Wilesmith *et al.* 1991; Wilesmith *et al.* 1988).

Da die Berechnungen mit dem Computer einfach sind, konnten schon bei den ersten epidemiologischen Studien sehr viele Faktoren statistisch bewertet werden (Anderson *et al.* 1996; Wilesmith *et al.* 1991; Wilesmith *et al.* 1988), nämlich:

- Klinik
- Dauer der Erkrankung
- Alter bei Beginn der Symptome
- Geographische Verteilung
- Rasse
- Geschlecht
- Grösse des Betriebes
- Art des Betriebes
- Anzahl Fälle pro Betrieb
- Zukäufe
- Schafkontakt



- Behandlungen, Einsatz von Pestiziden/Herbiziden
- Änderung der Tierkörperverwertung zu Fleisch- und Knochenmehl
- Alterabhängige Exposition
- Prädisposition
- Inkubationszeit
- Demographie der Rinder in Grossbritannien
- Maternale und horizontale Übertragung

### 3.1.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Unmittelbar nach dem Auftreten des ersten Falles in der Schweiz wurde auf Grund der Erkenntnisse aus Grossbritannien am 1. Dezember 1990 eine Verordnung über Sofortmassnahmen zur Bekämpfung der BSE erlassen.

Die Massnahmen wurden anschliessend laufend dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst (Tab. 17).

Tabelle 17: Wichtigste Erlasse zu BSE in der Schweiz

<b>Erlass</b>	<b>Inkrafttreten</b>	<b>Wichtigster Inhalt</b>
Einrichtung des Referenzlabors am Institut für Tierneurologie der Universität Bern	1989	
Verordnung über ein vorübergehendes Einfuhrverbot für Wiederkäuer sowie für Erzeugnisse aus solchen Tieren aus Grossbritannien	Juni 1990, als das Auftreten von BSE auf Grossbritannien beschränkt war	
Änderung der Instruktion für die Fleischschauer	November 1990, als Massnahmen zum Konsumentenschutz, nach der Diagnose des ersten Falles von BSE in der Schweiz	Ausschluss von BSE-Tieren und von spezifischem Risikomaterial (SRM)*
Verordnung über Sofortmassnahmen gegen die spongiforme Enzephalopathie der Wiederkäuer	Dezember 1990, als Tiergesundheits-Massnahme	Meldepflicht für TSE; Verfütterungsverbot von Tiermehlen an Wiederkäuer; histologische Abklärung und Verbrennung von BSE-verdächtigten Tieren

Tabelle 17 ff.

<b>Erlass</b>	<b>Inkrafttreten</b>	<b>Wichtigster Inhalt</b>
Verordnung über die Entsorgung tierischer Abfälle (VETA)	Februar 1993	Bedingungen für die Behandlung von tierischen Abfällen: 133°C, 3 bar, min. 20 Minuten
Änderung der Tierseuchenverordnung (TSV) und der Eidgenössischen Fleischschauverordnung (EFV)	Januar 1994	Aufnahme der BSE-Bestimmungen in die TSV und EFV
Änderung der Einfuhrbedingungen	April 1996	Verschärfung der Massnahmen
Änderung der TSV und der VETA	April 1996, nach dem Auftreten von BAB-Fällen**	Verbrennung von Tierkörpern, Gehirn in Gehirnschale, Rückenmark und Augen von Kühen
Änderung der TSV	September 1996, als Studien aus Grossbritannien auf eine mögliche vertikale Übertragung wiesen	Tötung aller direkten Nachkommen von BSE-Tieren
Bundesbeschluss über befristete Sofortmassnahmen	Dezember 1996, nachdem vermehrt wirtschaftliche Sanktionen vom Ausland gegen die Schweiz verhängt wurden	Tötung aller Tiere aus einem BSE-Bestand, die vor Dezember 1990 geboren wurden
Änderung der TSV	Juli 1998	Ausweitung des Verbots von spezifischen Risikomaterialien
Untersuchungsprogramm des BVET	Januar 1999, als neue diagnostische Möglichkeiten eine verbesserte Überwachung von BSE ermöglichten	Einführung des aktiven BSE-Untersuchungs-Programms***
Änderung der TSV	Juli 1999, nachdem eine retrospektive Studie die Risikotiere innerhalb der betroffenen Herden definierte	Übergang von Herdenschlachtung zu Kohortenkeulung****
Entscheid	November 2000	Nulltoleranz für Tiermehle in Wiederkäuerfutter
Änderung der TSV	Januar 2001	Fütterungsverbot von Mehlen tierischer Herkunft an alle Nutztiere

Tabelle 17 ff.

<b>Erlass</b>	<b>Inkrafttreten</b>	<b>Wichtigster Inhalt</b>
Bundesratsbeschluss	Februar 2001	Einrichtung der BSE-Einheit: beratende Kontrollen beim Vollzug der Massnahmen
Änderung der TSV	März 2001	Druckluft darf nicht in den Schädel eindringen und das „Rütteln“ der Hirnbasis ist verboten
Änderung der TSV	April 2003	Es müssen nicht mehr alle Nachkommen einer an BSE erkrankten Kuh getötet werden

\*Verbot der Verwendung von Gehirn, Augen, Rückenmark, Milz, Thymus, Därmen von Tieren der Rindergattung über 6 Monate sowie sichtbarem Lymph- und Nervengewebe und Lymphknoten von Rindern jeden Alters als Lebensmittel

\*\*\*„born after the feed-ban“

\*\*\*Neben den klinischen Verdachtsfällen müssen alle krankgeschlachteten, umgestandenen und nicht zur Fleischgewinnung getöteten Kühe, sowie eine gewisse Anzahl Normalschlachtungen auf BSE hin untersucht werden.

\*\*\*\*Es werden alle Tiere in einem BSE-Bestand getötet, die ein Jahr vor und ein Jahr nach der Geburt des an BSE erkrankten Tieres geboren sind.

(Quelle: Braun 1998; Perler *et al.* 2000)

Die Europäische Union erliess ein Verfütterungsverbot von Tiermehlen an Wiederkäuer erst im Juni 1994, etwa 4 Jahre nach der Schweiz.

Erst 10 bzw. 4 Jahre nach der Schweiz ordnete die EU im Jahr 2000 die Entfernung von spezifischem Risikomaterial aus der Nahrungsmittel- bzw. Futtermittelkette an.

2001 führte man auch in der EU ein aktives Untersuchungsprogramm ein.

### 3.1.10. Evaluation

#### 3.1.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt?

Da lange Zeit nur diejenigen BSE-positiven Tiere erkannt werden konnten, die klinische Symptome einer Erkrankung aufwiesen und von den Tierärzten als verdächtig eingestuft und gemeldet wurden, stellt sich die Frage nach der wirklichen Anzahl der aufgetretenen BSE-Fälle. Wie gross war die Grauzone der nicht erkannten und wissentlich oder unwissentlich nicht gemeldeten Fälle in der Schweiz? Oder anders gefragt: wie effizient war die BSE-Bekämpfung in der Schweiz? (Schaller 2002)

#### Klinik

Die Definition eines klinischen BSE-Verdachtsfalls hat sich als schwierig erwiesen.

Einerseits kann man die Definition eines Verdachtsfalles relativ eng fassen, riskiert damit aber, dass eine Anzahl von klinischen BSE-Fällen unentdeckt bleibt.

Andererseits kann die Definition sehr weit formuliert werden, wobei jedoch auch eine Vielzahl von negativen Verdachtsfällen erfasst werden, die wiederum die Motivation bei den Tierärzten und Landwirten sinken lässt, weitere Verdachtsfälle zu melden (Schaller 2002).

Untersuchungen bei 50 Kühen haben gezeigt, dass auch ein geübter Untersucher ca. 10% falsch positive Diagnosen stellt. Bei einem mit dem Krankheitsbild nicht vertrauten Untersucher dürfte die falsch positive Quote erheblich höher sein. Die Frage, ob BSE-krankte Tiere durch die Untersuchung nicht erkannt werden können (klinische Diagnose falsch negativ), kann im Moment nicht beantwortet werden (Braun *et al.* 1997).

Anhand einer spekulativen Rechnung versucht man Klarheit zu schaffen und kommt auf folgende Resultate:

Annahme: Das Verhältnis zwischen bestätigten klinischen Fällen, Fällen aus dem UP 99 und Fällen bei den freiwilligen Normalschlachtungen beträgt etwa 1:1:1 (siehe Fälle 1999-2001).

Mit den bisher bekannten 343 positiv bestätigten (5. Februar 2003) klinischen BSE-Verdachtsfällen, hiesse das, dass wir in der Schweiz effektiv von bisher insgesamt mehr oder weniger 1000, mittels Labortests oder klinischer Untersuchung nachweisbaren, BSE-Fällen auszugehen hätten (Schaller 2002).

Wenn man für die Berechnung mathematische oder Simulationsmodelle einsetzt, dann bekommt man folgende Resultate:

Aufgrund der möglichen Variabilität der Daten und der Abhängigkeit von Annahmen sind solche Modelle immer mit der nötigen Vorsicht zu geniessen. Jedoch wird, bei aller Unsicherheit, dem wissenschaftlichen Modell das grössere Vertrauen entgegengebracht als der spekulativen Berechnung.

Unter der Annahme, dass nur etwa 50% der tatsächlich aufgetretenen klinischen BSE-Fälle auch entdeckt und gemeldet wurden, errechnete das Modell eine Gesamtzahl von insgesamt ca. 850 klinisch oder labordiagnostisch diagnostizierbaren Tieren.

Das Modellergebnis für 50% „Underreporting“ liegt demnach bei etwa 1700 jemals infizierten Rindern (Schaller 2002).

## Herdentötung und Kohortentötung

Die Herdenschlachtung war für die Tierhalter eine einschneidende Massnahme.

Von Dezember 1996 bis Juli 1999, während der Periode der Herdentötung, wurden etwa 5500 Tiere vorsorglich getötet und untersucht, wobei sich fünf Rinder als infiziert erwiesen.

Bei der Kohortentötung, seit 1.7.1999, wurden bis 9.1.2003 etwa 950 Tiere vorsorglich getötet und untersucht, wobei nur in einem Fall BSE bestätigt werden konnte (Angaben des BVET). Hier gilt es zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der angeordneten Tötung und Untersuchung der Kohortentiere viele Tiere aus der Geburtskohorte nicht mehr am Leben gewesen sind. Es lässt sich deshalb auch nur schwer abschätzen, wie viele infizierte Kohortentiere insgesamt existierten und schon vor dem ersten BSE-Fall aus den Herden eliminiert worden waren (Schaller 2002).

## Nachkommen-Tötung

Aufgrund einer britischen Studie, die die vertikale Übertragung nicht 100% ausschloss, wurden ab Herbst 1996 etwa 180 BSE-Nachkommen klinisch untersucht, getötet und histopathologisch untersucht. Es wurde keine für BSE typische Veränderung gefunden und kein abnormes PrP entdeckt (Braun *et al.* 1998a; Fatzer *et al.* 1998).

UP 99 (1999-2002)

Im UP werden zusätzlich zu den klinischen Verdachtsfällen auch alle Krankschlachtungen und alle umgestandenen oder getöteten Tiere mit mindestens 4 bleibenden *Incisivi* sowie eine amtliche Anzahl Stichproben (etwa 7000 pro Jahr) normaler Schlachtungen in momentan neun zugelassenen Labors untersucht und wenn nötig im Referenzlabor bestätigt.

Die Kosten werden proportional zum Rindviehbestand von den Kantonen übernommen. Der Bund koordiniert lediglich die Abrechnung. Ein Test kostet je nach Laboratorium zwischen 70.— und 100.— CHF (Total für alle Kantone: ca. zwei Millionen Franken pro Jahr).

Das Referenzlabor hat mit der Eidgenossenschaft einen Kooperationsvertrag über den Betrieb des nationalen Referenz- und Untersuchungslaboratoriums für spongiforme Enzephalopathien; die Kosten für Bestätigungstests sind Teil der Leistungsvereinbarung und somit über den Vertrag abgedeckt.

Die Daten, die bisher aus dem Untersuchungsprogramm resultieren, zeigen deutlich, dass das passive Meldesystem, welches ausschliesslich auf der klinischen Erkennung von BSE-Symptomen beruht, nur begrenzt für eine erfolgreiche Überwachung der Tierseuche eingesetzt werden kann (Doherr *et al.* 2001).

Fazit

Da bis heute wenig gesicherte Erkenntnisse vorliegen über den Grad der Infektiosität verschiedener Gewebe und Organe, über die Übertragungswege innerhalb einer Spezies und über die Speziesbarriere hinweg, usw., kann die Wirksamkeit der ergriffenen Massnahmen nur grob abgeschätzt werden (Tab. 18).

Tabelle 18: Wirksamkeit einiger geprüften Massnahmen

Massnahme	Wirksamkeit
Änderung der Instruktion für die Fleischschauer, 8. November 1990	Da der erste Fall in der Schweiz im November des gleichen Jahres aufgetreten ist, kann einerseits davon ausgegangen werden, dass schlimmstenfalls einige wenige BSE-krankte Tiere in der Schweiz geschlachtet und für den menschlichen Konsum verwendet wurden, andererseits wurde damit auch das am meisten infektiöse Material vom menschlichen Konsum ausgeschlossen.
Fütterungsverbot, 29. November 1990	Aufgrund des Verlaufs der Epidemie kann man sich von der Wirksamkeit dieser Massnahme überzeugen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es ein bis zwei Jahre gedauert hat, bis die Massnahme mehr oder weniger flächendeckend umgesetzt war.
Importbeschränkung aus Grossbritannien, Juni 1990	Es ist insbesondere die Möglichkeit des indirekten Importes über einen Drittstaat zu beachten!

(Quelle: Klemm 1999)

### 3.1.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt?

Das Bekämpfungsprogramm steht in einem kontinuierlichen Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Erkenntnissen, den Bedingungen in der Tier- und Lebensmittelproduktion und den emotionalen Reaktionen gegenüber der BSE.

Die Verbrennung von wertvollen tierischen Proteinen, Engpässe in der Entsorgung von tierischen Abfällen und finanzielle Aufwendungen führten wiederholt zu Diskussionen.

Im Rahmen der Massnahmenbeurteilung sind mögliche Massnahmen bezüglich ihrer Wirksamkeit in Form einer Risikoreduktion sowie bezüglich ihrer Kosten zu beurteilen. Werden die Risikoreduktionen monetarisiert, so kann ein Kosten-Wirksamkeit-Verhältnis gebildet werden. Dieses Verhältnis gibt Auskunft über die Effizienz einer Massnahme (wenn  $<1$ , sind die aufzuwendenden Mittel kleiner als die erzielbare monetarisierte Risikoreduktion). Das BVET hat die Firma Ernst Basler + Partner AG beauftragt, eine Studie über Risikoabschätzung von TSE in der Schweiz, mit besonderem Interesse auf BSE, durchzuführen (Tab. 19).

Tabelle 19: Beurteilung der Massnahmen für das konservative Szenario im Jahr 1999

<b>Massnahme</b>	<b>Direkte Kosten K*</b>	<b>Indirekte Kosten K*</b>	<b>Risikoreduktion** (Wirksamkeit) W*</b>	<b>K/W- Verhältnis</b>
Verbot des Spaltens der WS	2	1	1	Ungünstig
Prionics-Check bei Rindern >30 Monate	2	1	1	Ungünstig
Verkaufsverbot von Fleisch aus Rindern >30 Mte	3	3	2	Schlecht
Verkaufsverbot von Fleisch am Knochen	2	3	1	Schlecht
Entsorgung von Därmen von Rindern <6 Mte	1	2	1	Ungünstig
Entfernung von Ganglien/Nerven ausserhalb des WS-Bereichs	3	3	2	Schlecht
Verkaufsverbot von Schaf-und Ziegenköpfen	1	2	1	Ungünstig
Fütterungsverbot von FKM an alle Nutztiere	2	2	1	Schlecht
Rückruf von FKM-enthaltenden Futtermitteln	2	2	1	Schlecht
Verbrennung von Därmen von Rindern >6 Mte	2	2	1	Schlecht

\*Definition Kategorien: 1: < 10 Mio. CHF/Jahr; 2: 10 bis 100 Mio. CHF/Jahr; 3: >100 Mio. CHF/Jahr

\*\*Monetarisiert mit Hilfe von festgelegten Grenzkosten (in dieser Berechnung: ein Menschenleben entspricht 10 Mio. CHF)

(Quelle: Klemm 1999)

Diese Kosten-Nutzen-Analyse hat gezeigt, dass keine der untersuchten Massnahmen ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis aufweist.

## 3.2. Brucellose

### 3.2.1. Symptomatik

#### 3.2.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon?

##### Tier

In der Literatur der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts findet man wenige Angaben über seuchenhaftes Verwerfen beim Rind. Erst seit den 1880er Jahren mehren sich die Angaben. Der französische Landwirtschaftsminister, die Royal Agricultural Society of England sowie die Zentralgesellschaft der dänischen Tierärzte waren die ersten, die mehr über diese Krankheit wissen wollten (Ludwig 1924a).

1896 beschrieben Bang und Stribolt davon unabhängig ein ansteckendes, bakterielles Verkalben bei Rindern in Dänemark (Dedié 1993).

Beschreibungen über das seuchenhafte Verkalben der Rinder erschienen später auch in anderen Ländern Europas: Ungarn (Preis, 1902), Polen (Nowak, 1908), England (McFadiyeen und Stockmann, 1909), Deutschland (Zwick und Zeller, 1910), Italien (Belfanti, 1912) usw. Auch in anderen Kontinenten wurden entsprechende Ergebnisse ermittelt, so in den USA (McNeal und Kerr, 1910), in Südafrika (Robinson, 1912), des weiteren in Indien, Australien und Südamerika (Parnas 1966).

Der typische Fieberverlauf der akuten Brucella-Erkrankung gab dieser Krankheitsgruppe den klinischen Namen *Febris undulans*, ergänzt durch geographische und Eigennamenhinweise, wie *Febris undulans Melitensis Bruce* (*Brucellosis typi caprini s. ovini*), *Febris undulans abortus Bang* (*Brucellosis typi bovini*) und *Febris undulans suis Traum* (Löffler 1955).

Die Tatsache, dass über die Bang-Brucellose erst seit 1925 in steigendem Ausmass berichtet wurde, dürfte wohl durch die Erweiterung der Kenntnis und der diagnostischen Mittel sowie der besseren Erfassung durch die Meldepflicht bedingt sein (Löffler 1955).

##### Mensch

Die Brucellose ist eine altbekannte Krankheit. Schon Hippokrates erwähnte 450 Jahre v.C. ähnliche Krankheitserscheinungen beim Menschen.

Im 18. Jahrhundert wurde das Malta-Fieber im Mittelmeerbecken oft beschrieben und wegen seiner Analogie mit schon gut bekannten Erkrankungen so wie diese genannt (Parnas 1966).

Abgesehen vom Mittelmeerfieber kennt man bei uns die Brucellose beim Menschen erst seit dem Jahre 1924. Wahrscheinlich sind frühere Erkrankungen beim Menschen fälschlicherweise unter der Diagnose Tuberkulose, chronische Sepsis, Typhus oder Grippe aufgeführt worden (Hofmann 1951).

### 3.2.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?

Von alters her war die Verwerfenseuche beim Rind bedeutsam (Löffler 1955).

Viele Bewohner des antiken Rom erkrankten am Malta-Fieber. Das schliesst der italienische Paläopathologe Capasso aus der Untersuchung eines 2000 Jahre alten Schafkäses, der im Jahre 79 unter der Asche und Lava des Vulkans Vesuv begraben und seitdem „perfekt erhalten“ wurde. Unter dem Elektronenmikroskop erkannte der Forscher darin neben harmlosen Käsebazillen auch den *Brucella*-Keim. Capasso suchte gezielt nach dem Erreger, denn zuvor hatte er an 17% von 250 untersuchten Skeletten aus der antiken Stadt Herculaneum die für Malta-Fieber typischen Knochenschäden ausgemacht (Capasso 2002).

Im Gegensatz zu dem schon lange bekannten Krankheitsbild der tierischen Brucellose, ist das klinische Bild der Brucellose als Krankheit des Menschen erst in den 1940-50er Jahren ätiologisch und pathogenetisch scharf umrissen worden. Allerdings fand man in den ältesten medizinischen Überlieferungen bereits Krankheitsbilder beschrieben, die retrospektiv recht gut als undulierendes Fieber von anderen fieberhaften Zuständen abgegrenzt werden können. Schon um 1800 wird ein remittierendes Fieber auf Malta beschrieben, wahrscheinlich eine mit dem heutigen Maltafieber identische Krankheit.

Marston war es, der 1863 für diese Krankheit den Namen „Mittelmeerfieber“ einführte. Nach den ersten durchgeführten Studien, kam der Brucellose eine Bedeutung zu, die vielerorts unterschätzt wurde (Löffler 1955).

### 3.2.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben?

#### Tier

Aborte beim Rind sind sehr wahrscheinlich schon immer beobachtet worden. Möglicherweise wurden sie auch in sehr alten Dokumenten beschrieben. Es ist also schwierig festzulegen, wann die Krankheit erstmals beschrieben wurde. Berichte über den epizootischen Abort - der möglicherweise, aber nicht sicher brucellärer Ätiologie war - kommen aus England (1567, 1801, 1805, 1807, 1808, 1815), Deutschland (1777 künstliche Übertragung durch Eihautmaterial, 1873, 1876, 1878), Frankreich (1829) und der Schweiz (1884; Löffler 1955).

#### Mensch

##### Mittelmeerfieber

Zwei Militärärzte, Baxter und Burnet, beschrieben schon im Jahre 1814 das Maltafieber beim Menschen. Diese Erkrankung wurde aber lange Zeit kaum beachtet (Parnas 1966).

1861 wurde wieder ein „mediterranes Fieber“ bei Menschen im Mittelmeergebiet beschrieben. Die damalige Beschreibung von Marston ist auch heute noch gültig: „There is no fever as irregular as this in its course and symptoms“ (Parnas 1966). Die Manifestation der Erkrankung ist so variabel, dass man sie auch „Mimic disease“ genannt hat (Hubbert 1975).

Das Maltafieber wurde dann durch Charters (1876) und Hughes (1897) detaillierter beschrieben (Hall 1990).



## Bang'sche Erkrankung

Die ersten Fälle von Bang'scher Erkrankung beim Menschen wurden im Jahre 1924 in Amerika festgestellt. Danach wurden in vielen anderen Ländern solche Fälle beobachtet. Poppe gab an der 5. Tagung der Fachtierärzte zur Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten in Stuttgart eine sehr gute Beschreibung der Krankheit beim Menschen (Wetzel 1929).

Seit 1934, als Alice Evans auf die Möglichkeit einer „versteckten“ *Brucella*-Infektion bei ungeklärten länger dauernden Erkrankungen aufmerksam machte, wurde das Problem der „chronischen Brucellose“ in der Medizin immer wichtiger (Van der Hoeden 1964).

Die Anschauungen über das Wesen der Brucellosen hatten sich in den 1930er Jahren grundlegend verändert. Sprach man früher fast ausschliesslich vom seuchenhaften Verwerfen der Tiere und beim Menschen von ondulierendem Fieber, so waren später diese wohl die klinischen HAUPTerscheinungen umschreibenden Bezeichnungen in den Hintergrund gerückt und hatten den ätiologischen Begriffen Banginfektion und Brucellose Platz gemacht (Saxer 1940).

### 3.2.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert?

#### Tier

Zwick sagte am 10. internationalen tierärztlichen Kongress im Jahre 1914 in London, dass das seuchenhafte Verwerfen der Rinder durch den Bang'schen Bazillus bedingt sei. Der Bazillus verursache nicht nur das Verwerfen, sondern auch Frühgeburt, Nachgeburtsverhalten, ferner Kälberruhr und Unfruchtbarkeit der Rinder. Zudem führe der Erreger das eine Mal zu einer Seuche, das andere Mal be falle er nur wenige Tiere (Zwick 1914).

Auch Ludwig war dieser Meinung: „Wie jeder andere Seuchenerreger variable Krankheitsercheinungen hervorrufen kann, so kann sich doch auch der Abortusbazillus verschiedenartig aufführen; er wird eben das eine Mal diese Form, das andere Mal jene Form annehmen können“ (Ludwig 1924a).

Bis 1926 ging man zum Beispiel davon aus, dass der Stier die Bazillen nur als Verunreinigung am Penis oder in der Vorhauttasche trug. Bis anhin war es undenkbar, dass man Abortusbazillen in den Hoden finden konnte. Zur ätiologischen Diagnose dieser Hodenentzündung kamen Ehrlich und Magnusson (Erismann 1927; Magnusson 1926).

Alle diese ganz verschiedenartigen Erscheinungsformen mussten somit als Glieder einer Kette aufgefasst werden und durften nicht mehr, wie bis anhin, als unabhängige Krankheitszustände ohne inneren Zusammenhang beurteilt werden. Die Erkenntnis dieser nahen Beziehungen warf ein helles Licht auf die Vielseitigkeit und Kompliziertheit dieses Problems. So wird es auch verständlicher, warum die Lösung desselben sich als so schwierig erwiesen hatte (Wyssmann 1932).

Immer wieder nach der Entdeckung der kausalen Ursache wurden der Brucellose neue Symptome zugeordnet. Wenn am Anfang nur das brucellabedingte seuchenhafte Verwerfen wichtig war und beschrieben wurde, hat man im Verlaufe der Jahren immer neue pathologische Eigenschaften der *Brucella abortus* erkannt. Nur mit einer Kombination der verschiedenen Beschreibungen kann man ein Gesamtbild der Brucellose beim Rind gewinnen.

#### Nicht trächtige Tiere

Bei nicht trächtigen Kühen und Färsen verläuft die Brucellose ohne Symptome.

#### Trächtige Tiere

Bei graviden Kühen kann es zum Abort kommen sowie zu Erkrankungen des Genitalsystems und des Euters. Nach dem Abort erscheint ein Vaginalausfluss, der 2-3 Monate andauert. Darüberhinaus sinkt die Milchleistung.

Klinisch treten Fieberschübe bis 41°C auf, werden aber meist übersehen. Das Leitsymptom Verkalben tritt 1/2-4 Monate p.i. (*post infectionem*) in erstmals befallenen Beständen bei 40-80% der tragenden Kühe im 6.-7. Trächtigkeitsmonat auf. 20% der Kühe verkalben zwei-, einige dreimal (Van der Hoeden 1964).

Bei chronischer Verseuchung geht das Verkalben dank der Durchseuchungsimmunität zurück und hört schliesslich nach Jahren ganz auf (Dedié 1993).

#### Stier

Bei Bullen beobachtet man akute oder chronische Erkrankungen der Hoden, der Nebenhoden, des Bewegungsapparates, der Gelenke und der Sehnenscheiden. Die Folge ist eine temporäre oder bleibende Sterilität, die zwangsläufig Zuchtunfähigkeit bedeutet.

#### Kalb

Bei infizierten Kälbern werden Darmsymptome mit Durchfällen, entzündliche Herde in den Lungen, Vergrößerungen der Milz und der Leber beobachtet, die häufig zum Tod führen (Parnas 1966).

#### Mensch

Die Benennung Morbus Bang für die menschliche Form der Krankheit hat Gabbi schon 1933 in der Literatur verwendet, offenbar in der Überzeugung, dass bei den Brucellosen eine klinische Benennung wegen der ausgeprägten Vielfaltigkeit der Symptome nicht genüge. Die grosse Variabilität der klinischen Symptome bedingt klinisch sehr verschiedene Verlaufsformen, deren gegenseitige Beziehungen zahlreich sind (Hilty 1950a).

Noch mehr als bei den Tieren, wurden beim Menschen im Verlaufe der Jahre immer wieder neue Erkenntnisse über die Pathogenität der Brucellose bekannt. So konnte man praktisch bei allen Organen Läsionen finden, die auf *Brucella* zurückzuführen waren. So z.B. Arthritis, Spondylitis, Komplikationen im ZNS (Zentralnervensystem), Endokarditis, Infektionen des Urogenitaltraktes, intrathorakale Infektionen, intraabdominale Infektionen, Infektion während der Schwangerschaft, Infektionen bei Kindern (Hall 1990).

## Der akute Verlauf: Stadium der Generalisation

Es sind drei hauptsächliche Prodromalstadien zu erwähnen: die fieberhaften Prodromalerscheinungen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems und der Meningen (Kopfschmerzen, Schwindel), die katarrhalischen Erscheinungen der Luftwege (Rhinitis, Laryngitis, Bronchitis) und die gastro-enteritischen Prodromalerscheinungen mit initialem Erbrechen, Diarrhöen, Obstipationen und diffusen Bauchschmerzen.

Bei der akuten humanen Allgemeinerkrankung ist der Temperaturverlauf wohl das häufigste Kardinalsymptom, das aber nicht immer in typischer Weise vorhanden ist. Es wird als ondulierendes, protrahiertes „Fieber“ beschrieben, schüttelfrostähnlich, remittierend oder intermittierend bis kontinuierlich. Es kann die 40°C-Grenze erreicht werden und es kommt zu nächtlichen Schweissausbrüchen mit Schlafstörungen. Auffällig ist die relativ langsame Pulsaktion, die der stark erhöhten Temperatur oft nicht entspricht.

Das Blutbild zeigt meist eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose. Milz- und Leberschwellungen können z.T. palpatorisch festgestellt werden.

Allgemein betrachtet sind die Symptome der akuten Brucellosen nicht sehr zahlreich und zudem nicht sehr konstant. Die Labilität der Erscheinungsformen trifft nicht bloss für das akute Krankheitsgeschehen der Brucellose-Sepsis zu, sondern auch für den subakuten und chronischen Verlauf (Hilty 1950a).

## Der chronische Verlauf: Stadium der Organlokalisation

Versucht man in der Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen unter den chronischen Brucellosen Beziehungen zu finden, dürften etwa folgende Organe und Organsysteme eine spezielle Affinität für diese Erkrankungen aufweisen (Hilty 1950b):

- Die viszero-myeloische (hepato-lienale und myeloische) Beteiligung: Milz, Leber, Knochenmark, eventuell Sinusendothelien und Sinusretikulum der mesenterialen Lymphknoten
- Die neurotrope (meningo-enzephalomyelotrope) Beteiligung: Subarachnoidalraum, Ventrikelsystem und Glia
- Die arthrotrope Beteiligung (auch Bursen und Sehnenscheiden, die mit den Gelenken ein besonderes System bilden)
- Die Beteiligung des placentaren Gewebes
- Die Beteiligung des Zirkulationsapparates (Gefässintima, Adventitia)
- Die pneumotrope Beteiligung
- Die Dermatotropie
- Die Beteiligung endokriner und exokriner Drüsen
- Die Beteiligung des Urogenitalapparates.

Man kann davon ausgehen, dass alle *Brucella*-Arten in der Lage sind, solche Läsionen beim Menschen hervorzurufen. Trotzdem wurde von mehreren Autoren darauf hingewiesen, dass *Brucella melitensis* für den Menschen am meisten pathogen ist, gefolgt von *Brucella suis*. Als wenig pathogen für den Menschen wurde *Brucella abortus* eingestuft. Die Bang-Erkrankung ist also eine Zoonose, die aber weniger schlimme Folgen hat als z.B. das Maltafieber.

### 3.2.2. Diagnostik

#### 3.2.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?

##### *Micrococcus melitensis*

Im Jahre 1886 entdeckte der englische Forscher David Bruce in mikroskopischen Präparaten aus Organen von an Maltafieber verstorbenen Soldaten Mikroben, auf die er die Ansteckung zurückführte. Er beschrieb also die ersten Bakterien bei einem Brucellosekranken. Ein Jahr danach gelang es ihm, die Bakterien des Maltafiebers im Kulturversuch zu züchten. 1893 nannte er sie der Morphologie entsprechend *Micrococcus melitensis* (Blancou 2003; Parnas 1966; Van der Hoeden 1964; Hubbert 1975).

Bruce kommt also das grosse Verdienst zu, das Mittelmeerfieber 1887 durch Isolierung des Erregers hinsichtlich Ätiologie eindeutig erfasst zu haben, ohne allerdings damals schon die epizootische Natur der Krankheit voll erkannt zu haben (Löffler 1955).

1898 ermittelten Wright und Semple Agglutinine im Blut von Personen, die an Maltafieber erkrankt waren. Zammit und Horrocks fanden dann im Jahr 1905 Agglutinine gegen den *Melitensis*-Erreger auch in Ziegenblut und den Erreger selber in deren Milch und Urin.

Die Annahme, Ziegenmilch könne eine Quelle für Humaninfektionen sein, setzte sich soweit durch, dass 1906 den Soldaten in Malta verboten wurde, Ziegenmilch zu konsumieren. Tatsächlich verschwand die Krankheit unter den britischen Militärangehörigen - nicht aber unter den Zivilisten (Blancou 2003; Van der Hoeden 1964).

##### *Bacillus abortus*

In den 1870er Jahren erkannten Franck, Lehnert und Brauel den infektiösen Charakter von Fehlgeburten bei Rindern. Sie konnten einen Abort bei gesunden trächtigen Kühen durch Übertragung von Plazentafragmenten auslösen, die aus abortierenden Kühen stammten (Blancou 2003).

Nocard fand im Jahr 1886 Bakterien in der Plazenta abortierender Kühe, aber eine wissenschaftlich gesicherte Ursache dieser infektiösen Aborte blieb vor den Entdeckungen von Bang und Stribolt noch aus (Parnas 1966).

Bang gelang es 1897, den Erreger mikroskopisch nachzuweisen und die Bakterien zu züchten. Laut einigen Autoren nannte er das zuständige gramnegative Bakterium *Bacillus abortus bovis*, laut anderen *Bacterium abortus infectiosi* (Anonym 1898b; Bang 1897, 1898; Blancou 2003; Dedié 1993; Ludwig 1924a; Sutherland 1980; Van der Hoeden 1964).

Nach den Hinweisen von Bevan über ein mögliches zoonotisches Potential vom *Bacillus abortus bovis*, konnten Keefer in den USA und Duncan in Südafrika 1924 erstmals den Bang'schen Bazillus aus dem Blut von Menschen züchten, die nach Genuss roher, kontaminierter Milch erkrankt waren (Löffler 1955).

## *Brucella*

1917 wurde durch Evans die weitgehende morphologische und serologische Übereinstimmung des *Micrococcus melitensis* und des *Bacillus abortus* Bang entdeckt (Löffler 1955). Mit Rücksicht auf diese nahe Verwandtschaft wurden 1920 auf Vorschlag von Feusier, Meyer und Shaw diese Erreger in Anlehnung an ihren Entdecker Bruce in der Gattung *Brucella* zusammengefasst und die von ihnen hervorgerufenen Krankheiten als Brucellosen bezeichnet (Godglück 1953; Van der Hoeden 1964).

### 3.2.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden?

#### Fallbeschreibung

Lange Zeit war die Melitensis-Infektion bei Ziegen und Schafen in Europa nördlich des 43. Breitengrades unbekannt. Ab 1932 breitete sie sich aber in Nord-Frankreich aus, im Jahr 1948 trat sie zum ersten Mal in der Schweiz auf, 1950 in Süd-Deutschland (Van der Hoeden 1964).

Das seuchenhafte Verwerfen des Rindes wurde vor der Entdeckung seiner ätiologischen Ursache mehrmals in verschiedenen Ländern beschrieben, nicht aber in der Schweiz. Nach vorsichtigen Schätzungen trugen anfangs der 30er Jahre des letzten Jahrhunderts etwa 2/3 bis 3/4 aller infizierten Rinder bei irgendeiner Gravidität die Frucht nicht voll aus. Zumeist erfolgte ein Abort bei zwei aufeinanderfolgenden Trächtigkeiten; es wurden aber Fälle beobachtet, in denen fünfmal nacheinander ein Abort erfolgte, oder in denen nach zwei Aborten eine normale und dann eine vorzeitige Geburt erfolgte (Haupt 1932).

#### Vorkommen

1930 existierten noch keine Angaben darüber, welcher Prozentsatz der in der Schweiz vorkommenden Aborte dem Bang'schen Bazillus als Ursache zuzuschreiben war. In anderen Ländern gaben verschiedene Autoren diesbezüglich schon wertvolle Informationen, v.a. in Deutschland (Leuthold 1930):

- Lütje für Deutschland 80-95%
- Für Amerika 95%
- Klimmer für die Umgebung von Dresden 65%
- Zwick für Deutschland in typischen Bang-Beständen 80-84%, in Bang-Beständen mit sporadischen Aborten 55-58%, in Beständen mit vereinzelt Aborten 40-42%
- Schüle für Deutschland 70-90%.

1936 wurden in Deutschland 44 830 Betriebe untersucht. Eine grosse Inzidenz wurde in 7 850 Betrieben (17,49%), eine geringere in 1 742 (3,88%) festgestellt. Die Rinderbrucellose verteilte sich in Bezug auf die Bestandesgrösse folgendermassen (Parnas 1966):

- Betriebe mit mehr als 50 Kühen: 65,32% von 594 geprüften Beständen waren positiv
- Betriebe mit sechs bis 19 Kühen: 29,87% von 3 931 geprüften Beständen waren positiv
- Betriebe mit weniger als fünf Kühen: 14,15% von 22 908 geprüften Beständen waren positiv.

In vielen Ländern erreichte die Infektion in den Zuchtbetrieben eine Quote zwischen 40 und 60% (Parnas 1966). Der Ausmass der Brucelloseverbreitung unter den Rindern war besonders in den Jahren 1930-1945 sehr gross und zeigte erst in den Jahren nach 1950 eine abnehmende Tendenz (Van der Hoeden 1964):

- Stableforth (1950) beklagte in den meisten europäischen und südamerikanischen Regionen eine Infektionsrate von 10-30%
- Grossbritannien wies eine Infektion in 10-15% der Betriebe auf
- Ein serologischer Nachweis der Brucellose fiel in 25% der Milchbetriebe in Nord-Schottland (1954-1956) positiv aus
- In Westdeutschland wurde in den 1950er Jahren eine Infektionsrate von 20% geschätzt, wobei grosse Inzidenzunterschiede zwischen verschiedenen Örtlichkeiten bestanden (0,3% bis 62%)
- In verschiedenen Provinzen der Niederlande variierte 1956 die Infektionsrate von Betrieben zwischen 36 und 82%
- In Schweden betrug 1945 die Anzahl infizierter Herden 16 000. Um 1964 waren keine mehr infiziert
- Obwohl die Inzidenz der Brucellose in den USA von 14% (1935) auf 5% (1952) abnahm, blieb die Infektionsrate der Betriebe bei etwa 20%.

## Diagnostik

Die diagnostischen Methoden, wie im Kapitel 3.2.2.5. aufgeführt, sind von der Schweiz übernommen worden.

Belfanti fand eine gute Übereinstimmung zwischen der Agglutination und der Komplementbindung nach erfolgtem Abort. Bevor die Tiere abortierten konnte er eine weniger befriedigende Übereinstimmung der Resultate feststellen. Seine Versuche, mit Hilfe der Abortin-Thermoreaktion zu einer Diagnose zu gelangen, fielen, wie anderorts, nicht befriedigend aus (Frei 1912).

Klobouk kam anhand seiner Untersuchungen zu den folgenden Schlussfolgerungen (Anonym 1914b):

- Die Agglutinations- und die Komplementbindungsmethode waren wertvolle Hilfsmittel zur Feststellung der Infektion mit Abortusbazillen
- Als positive Reaktion waren Agglutinationstiter von 80+++ und darüber und Komplementbindungstiter von 10++ und darüber anzusehen
- Eine positive Reaktion sagte nicht mehr aus, als dass die Tiere mit Abortusbazillen in Berührung gekommen waren
- Die technische Ausführung der Agglutinationsmethode ist viel einfacher als die Komplementbindungsmethode.

### 3.2.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt?

#### Tier

##### Fallbeschreibung

Die Entdeckung des Erregers des seuchenhaften Abortes durch Bang 1897 wurde im folgenden Jahr im Schweizer Archiv für Tierheilkunde ganz kurz mitgeteilt. Danach erschienen bis 1902 keine Publikation mehr, die sich mit dem Thema des seuchenhaften Abortus auseinandersetzte. Der erste, der in der schweizerischen Zeitschrift wieder etwas darüber schrieb war Giovanoli. Er verwies auf ihm bekannte Publikationen und beschrieb unter anderem die Symptomatik der Brucellose (Giovanoli 1902). Eine detailliertere pathologische Beschreibung der Veränderungen an den Fruchthüllen wurde dann 1912 publiziert (Wyss 1912). Nach dem 1. Weltkrieg unterschieden einige Autoren zwei Formen des infektiösen Abortus. Die eine Form war das frühzeitige Absterben der Frucht nach sieben bis zwölf Wochen Trächtigkeit mit deutlichem Abort oder mit *Endometritis purulenta chronica* oder *Pyometra*, von Bürki als atypisches seuchenhaftes Verwerfen benannt. Dabei trat erst mit sechs bis neun Wochen ein grau-weißer, häufig mit glasigem Schleim vermischter Ausfluss ein. Nach einiger Zeit, meistens in der neunten bis zwölften Woche, wurde das Tier wieder brünstig oder aber der Ausfluss wurde milchig, die bestehende Trächtigkeit wandelte sich durch Absterben des Feten in eine *Endometritis purulenta chronica* oder in eine *Pyometra* um. Die zweite Form, nach Bürki das typische seuchenhafte Verwerfen, war der Abort zwischen 6 1/2 und 8 1/2 Monaten mit den charakteristischen Veränderungen des Fruchtwassers und der Eihüllen. Diese Form war diejenige, bei der man früher von „seuchenhaftem Abortus“ sprach (Ludwig 1924a).

##### Vorkommen

Die Abortuskommission der GST (Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte) wurde beauftragt, unter anderem die Verbreitung der Rinderbrucellose zu überprüfen. Sie lieferte ihren Bericht nach den durchgeführten Untersuchungen im Jahr 1931. Hier die wichtigsten Erkenntnisse (Anonym 1):

- Die Verbreitung des seuchenhaften Verwerfen erstreckte sich über alle Kantone
- Mittels Fragebogen wurde die Art der Ausbreitung eruiert. Die meisten gaben an, die Seuche habe sich mit dem Deckakt weiterverbreitet, oder durch Zukauf infizierter Tiere oder durch die Alpung
- Bei den mittels Serologie (Agglutination) untersuchten Proben fielen 2026 positiv und 2781 negativ aus, wobei sich bei den ersten auch menschliche Blutproben befanden
- Bei den bakteriologisch untersuchten Proben zeigten 347 ein positives und 320 ein negatives Resultat

Die Schweiz gilt seit 1963 als Brucellose-frei. Vereinzelte Fälle treten aber immer wieder auf, mehr beim Menschen als beim Tier (Tab. 20 und Tab. 21). 1996 wurde bei einer Frühgeburt ein einziger Fall einer *Brucella abortus*-Infektion bei einer aus Frankreich importierten Charolais-Kuh festgestellt. Das Seuchentier wurde getötet, und der gesamte Tierbestand geschlachtet. Seitdem ist kein einziger Fall von Rinderbrucellose mehr aufgetreten (Anonym 1999). Der letzte Fall einer *Brucella melitensis*-Infektion bei kleinen Wiederkäuern wurde 1985 verzeichnet (Anonym 2002a).

Tabelle 20: Anzahl Rinder-Herden der Schweiz zwischen 1968 und 2002, bei denen Brucellose diagnostiziert wurde

Jahr	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979
Fälle	97	24	42	19	21	10	18	17	36	11	19	9

Jahr	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989-1995	1996	1997-2002
Fälle	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0

(Quelle: Anonym 2002a)

Tabelle 21: Arzt- und Labormeldungen von Krankheitsfällen beim Menschen

Jahr	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Fälle	11	13	27	14	18	20	27	28	20	27	23	37

Jahr	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Fälle	27	30	21	23	13	18	14	7	8	12	11	12

1990: keine Angabe

(Quelle: Anonym 2003)

Man muss berücksichtigen, dass bei diesen Zahlen nicht unterschieden wird, um welche *Brucella*-Spezies es sich handelt. Bei den elf Fällen im Jahr 2001 waren einmal die Bang'sche Krankheit (*Brucella abortus*) und viermal Malta-Fieber (*Brucella melitensis*) dabei (Anonym 2002a).

## Diagnostik

Betreffend Diagnose kam Ludwig 1926 zu folgenden Schlussfolgerungen (Ludwig 1924a):

- Beim Zuchtstier kann in der Regel eine *Brucella abortus*-Infektion klinisch nicht festgestellt werden; bei der Kuh erst, wenn sich die Folgen dieser Infektion einstellen
- Die klinische Diagnose des infektiösen Aborts muss sich also auf die bakteriologische oder serologische Untersuchung stützen
- Der sicherste Beweis einer Abortusinfektion ist der mikroskopische oder kulturelle Nachweis der Abortusbakterien, verbunden mit der Blutuntersuchung
- Die Agglutination ergibt zuverlässige und für die Praxis verwertbare Resultate bei der Untersuchung des Blutserums von Kühen. Weniger zuverlässig sind die Resultate bei den Zuchtstieren
- Ein positiver Ausfall der Agglutination sagt noch nichts über das Krankheitsstadium aus



Von 37 Beständen, die in den Kantonen Zürich, Luzern und Thurgau wegen Umrindern, Früh- und Spätaborten durch Agglutination der Seren aller geschlechtsreifen Tiere untersucht wurden, zeigten 28 positive Resultate auf *Bacillus abortus* Bang.

In acht Beständen kamen gar keine Aborte vor; 28 (96%) von den 29 übrigen Beständen waren Bang-positiv und hatten Aborte von der 16. bis zur 38. Trächtigkeitswoche. Die Serumverdünnung 1:40 konnte laut Leuthold schon für die Agglutinationsdiagnose bestimmend sein. In gewissen Fällen war die Anamnese für die Beurteilung der Agglutinationsergebnisse ausschlaggebend. Die Sicherheit der Agglutinationsdiagnose betrug bei 140 Tieren 96,5% (Leuthold 1930).

## Mensch

1932 wurden von Thomsen beobachtete Fälle beim Menschen in verschiedenen Ländern publiziert, darunter auch in der Schweiz (Tab. 22). Wie oben schon bemerkt, ist aus diesen Zahlen nicht ersichtlich, ob es sich um eine Maltafieber- oder um eine Bang'sche Erkrankung handelt.

Tabelle 22: Beobachtete Brucellose-Fälle beim Menschen

Land	Prävalenz	Zeit
Dänemark	1800	Bis 1931
Norwegen	Einige	Bis 1.2.1931
Schweden	301	
Finnland	2-3	
England	17	Bis 1.2.1931
Deutschland	626	1.10.1929-30.9.1930
Schweiz	43	Bis Mai 1930
Polen	Einige	
Frankreich	Einige	
Holland	50	
USA	1670	Oktober 1929

(Quelle: Anonym 1; Literaturangaben über Milch und Milchprodukten als Überträger der Bang'schen Krankheit auf den Menschen)

Aus den Angaben von Van der Hoeden ist es offensichtlich, dass besonders die Mittelmeerlande von dieser Krankheit betroffen waren. Auch die Schweiz meldete die bei uns diagnostizierten Fälle weiter (Tab. 23).

Tabelle 23: Brucellose-Inzidenz in verschiedenen Ländern. Durchschnittlich gemeldete Fälle und mittlere jährliche Inzidenz von Brucellose beim Menschen (1951-1956)

Land	Bevölkerung (Mio)	Mittlere Anzahl gemeldeter Fälle	Mittlere Anzahl Fälle pro 100 000 Einwohner
Malta	0.3	515	171.7
Italien	46.6	8 437	18.1
Griechenland	7.6	662	8.7
Portugal	8.6	376	4.4
Mexiko	26.3	1 040	4.0
Schweiz	4.8	175	3.6
Frankreich	42.2	926	2.2
USA	154.8	2 046	1.3
Dänemark	4.3	53	1.2
West-Deutschland	48.1	376	0.8
Niederland	10.3	52	0.5
Ägypten	20.7	81	0.4

(Quelle: Van der Hoeden 1964)

Es ist wichtig zu beachten, dass offizielle Berichte nur Daten über Patienten mit klinisch evidenter Krankheit enthielten, während die anderen Fälle unentdeckt und damit auch nicht registriert wurden. Besonders bei *Brucella abortus* und bei chronischen Fällen kam diese Tatsache zum Tragen (Van der Hoeden 1964). Es wurde geschätzt, dass nur etwa 50% der entdeckten Fälle auch tatsächlich gemeldet wurden (Hubbert 1975).

Glaubwürdige Schätzungen der tatsächlich vorkommenden Inzidenz zeigten viel höhere Zahlen. So wurden in Frankreich etwa 9'000, in den USA 40'000 – 100'000 und in der Sowjetunion (Smirnov 1956) drei oder vier Millionen Menschen pro Jahr durch *Brucella* infiziert (Van der Hoeden 1964).

#### 3.2.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?

Die unzureichende Zusammenarbeit zwischen Humanmedizin und Veterinärmedizin bedingte es, dass man vorläufig der Möglichkeit einer näheren Verwandtschaft oder Identität zwischen dem Maltafieverbakterium, dem Erreger des infektiösen Aborts der Schafe, dem Bazillus der Rinderaborte und jenem der Schweineaborte keine Aufmerksamkeit schenkte.

Lustig und Vernoni schreiben darüber: „Der Erreger des Maltafiebers wurde im Jahr 1887 und der Bang-Bazillus im Jahr 1897 entdeckt, aber erst im Jahr 1918 wurden die sich in beiden Bazillen gleich verhaltenden charakteristischen Kennzeichen festgestellt“ (Parnas 1966).

#### Maltafieber

Dass diese Krankheit eine Zoonose ist, wurde 1905-1907 durch umfassende Untersuchungen der britischen Kommission zur Erforschung des Mittelmeerfiebers bestätigt (Löffler 1955; Hubbert 1975).

## Bang-Erkrankung

Von Schröder und Cotton wurde 1911 der erstmalige Nachweis von *Bacillus abortus* Bang aus der Kuhmilch erbracht (Parnas 1966). Die Rinder wurden 1918 auch als Reservoir für den Erreger der *Febris undulans* erkannt (Hubbert 1975). Dass die Erreger, die die Aborte beim Rind verursachen (*Brucella abortus*) auch menschenpathogen sind, wurde aber erst im Jahre 1921 von Bevan postuliert (Dedié 1993).

Er beobachtete in Rhodesien (dem heutigen Zimbabwe) eine dem Malta-Fieber ähnliche Erkrankung bei Menschen auf Betrieben, wo beim Vieh viele Aborte vorkamen und wo keine Ziegen vorhanden waren (Van der Hoeden 1964). Er konnte bestätigen, dass es sich um 35 Brucellosefälle handelte, die durch die Variante *abortus* verursacht worden waren. Drei Jahre später wurden solche Fälle auch in Südafrika (Duncan) und in den USA (Keefer) beschrieben. Weitere Arbeiten von Kristensen in Dänemark (1927/28) und Kling in Schweden (1927) bestätigten die Bedeutung der *Brucella abortus bovis* als pathogenen Faktor für den Menschen (Parnas 1966).

### 3.2.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert?

#### Klinik

Die klinischen Symptome sind nicht pathognomonisch und der Erregernachweis im Labor ist nötig für eine Bestätigung des klinischen Verdachts (Nicoletti 1980; Schulz 1975; Wyssmann 1932).

Auch die Diagnose einer menschlichen Brucellose ist mangels pathognomonischer Leitsymptome und angesichts der Variabilität des Krankheitsverlaufes klinisch kaum möglich. Die Diagnose wird durch den Erregernachweis oder durch positive klinische und serologische Befunde gesichert.

#### Serologie

Die mikroskopischen Untersuchungen und das Kulturverfahren hatten sich zur Diagnosestellung als sehr umständlich und nicht sehr praktikabel erwiesen; dagegen eigneten sich die serologischen Methoden zu diesem Zwecke sehr gut. Bemerkenswert an der Agglutination und der Komplementbindung war, dass nicht direkt eine Blutprobe erforderlich war, sondern dass ein spezifisch verändertes Stück der Nachgeburt, das durch Aufschwemmung behandelt wurde, genügte (Wyss 1912).

Die serologische Diagnose chronisch verlaufender Krankheiten, wie es die Brucellose sein kann, weist aber verschiedene Probleme auf (Davies 1971; McCaughey und Purcell 1973):

- Kein serologischer Test findet positive Tiere, die sich noch in der Inkubationszeit befinden
- Die verschiedenen Tests unterscheiden sich zeitlich, wenn sie nach einer Infektion positiv reagieren
- Tiere, die chronisch infiziert sind, zeigen oft unregelmässige Resultate
- Es war schwierig, infizierte und geimpfte Tiere zu unterscheiden
- Man fand heraus, dass obwohl möglicherweise klinisch betroffen, die Stiere schlechter mittels Serologie zu identifizieren waren.

Verschiedene Untersuchungen führten 1980 zur Entdeckung von neuen *Brucella*-Antigenen, welche die Unterscheidung zwischen geimpften und infizierten Tieren in der serologischen Diagnostik ermöglichten (Raybould und Chantler 1980).

Ein weiteres Problem der serologischen Untersuchungen bestand in den Kreuzreaktionen, die mit *Yersinia enterocolitica* O-Gruppe V auftraten. Diese Bakterienspezies, die den Enterobacteriaceae zugeordnet wird, weist mit Brucellen enge serologische Antigeneigenschaften auf (Weber 1982).

Eine Vielfalt an serologischen Tests ist auch wegen dieser Probleme im Verlaufe der Zeit entwickelt und immer wieder verbessert worden, um *Brucella abortus*-Antikörper im Serum oder in der Milch nachzuweisen. Es gab wahrscheinlich mehr Methoden für die Diagnose der Brucellose als für andere Krankheiten (Nicoletti 1980). Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden in der Folge die wichtigsten aufgeführt.

## Agglutination

### Langsamagglutination

Wright und Smith entwickeln 1897 eine diagnostische Agglutinationsprobe für die Brucellose (Blancou 2003; Löffler 1955). Das Prinzip der Reaktion basierte auf dem von Gruber und Durham 1896 entdeckten Phänomen, dass es beim Zusatz von spezifischem Immuns serum zu einer gleichmässigen Bakterien suspension derselben Art zur Agglutination kommt („zusammenschiessen“ und zu Boden fallen; Saxer 1940).

Auf die Schwierigkeiten der Interpretation dieser Reaktion verwies Diernhofer. Um einen im Labor erzielten Titer zu interpretieren und mit anderen zu vergleichen, durften bestimmte Angaben zum Test (z.B. wie viele Bakterien enthält die verwendete Aufschwemmung) nicht fehlen. Die Agglutinationsprobe war um so empfindlicher, je stärker verdünnt die Bakterien aufschwemmung war. Das Ergebnis war aber um so rascher vorhanden, je dichter sie war. Wenn man sich also übereinstimmende Ergebnisse der Langsamagglutination (LA) aller Institute wünschte, war es am weisesten, eine bis zum kleinsten Handgriff genau vorgeschriebene Methodik anzuordnen und allen Instituten einen von einer Stelle hergestellten, immer gleichen, möglichst hochempfindlichen Test zur Verfügung zu stellen. Die Enttäuschung über diese Ungenauigkeiten hatte dazu geführt, dass man immer wieder auch noch andere Methoden (Komplementbindung, Meinickeprobe) herangezogen und sie für zuverlässiger gehalten hatte, ohne zu ahnen, dass nicht die Agglutinationsprobe als solche, sondern nur die zu wenig einheitliche und oft auch zu wenig empfindliche Einstellung der Reagenzien schuld an den Ungenauigkeiten war (Diernhofer 1947).

Sicherheitsprozentangaben für die Langsamagglutination als diagnostisches Hilfsmittel schwankten von 85% bis 97%. Haupt machte z.B. darauf aufmerksam, dass das „nüchterne neugeborene“ (präkolostrale) Kalb - auch wenn infiziert - keine Agglutinine gegen *Brucella* besass, so dass die Agglutinationsprobe falsch negativ ausfallen konnte (Haupt 1932).

Andere Autoren gingen so weit in ihrer Aussage, die Agglutination sei 10 bis 14 Tage nach dem Abort unfehlbar. Die Anamnese und der klinische Befund waren aber in gewissen Fällen für die endgültige Diagnose zusätzlich zur Agglutination ausschlaggebend (David 1934; Leuthold 1930). Um die Probleme der Interpretation der Resultate zu beseitigen, sah 1951 die Resolution der OIE eine Vereinheitlichung der Abortus-Bang Langsamagglutination vor (Flückiger 1951b).

### Schnellagglutination

Anfangs der 1930er Jahre machten verschiedene amerikanische Forscher darauf aufmerksam, dass die Schnellagglutination bei der Erkennung des infektiösen Rinderabortes gute Dienste leistete. Man konnte für die Reaktion Serum, Frischblut oder sogar Milch bzw. Milchserum gebrauchen. Die Schnellagglutination unterschied sich dadurch von der klassischen Langsamagglutination, dass letztere stets in Laboratorien von spezialisierten Mitarbeitern durchgeführt werden musste, wogegen das Schnellverfahren eine Methode der täglichen Praxis werden sollte. Die Ergebnisse waren in 90,8% der Fälle übereinstimmend. Es wurde aber darauf aufmerksam gemacht, dass diese Methode erst nach Ablauf von etwa einem Jahr nach der letzten Impfung korrekte Resultate lieferte (David 1934).

Von diesen Schnellagglutinationsmethoden hatte bis 1935 vor allem die Frischmilchschnellagglutination eine gewisse Beachtung in der Literatur gefunden. Zwei Methoden waren bekannt, diejenige nach Diernhofer und diejenige nach Berge und Ekrem, die sich in der Verdünnung der Milch mit der Testsubstanz unterschieden.

Nach Berge und Ekrem wurden durch ihre Schnellagglutination 97,6% der Proben ermittelt, welche bei der Langsamethode einen Titer von 1:30 und mehr aufwiesen. Von Proben mit niedrigerem Titer in der LA jedoch nur die Hälfte (Gerber 1935).

Auch bei den Untersuchungen von Riedmüller zeigte sich, dass alle Proben mit einem höheren Titer in der Langsamagglutination (1:40 und höher) bei der Schnellagglutination positiv waren, während von 15 Proben mit einem Titer von 1:20 nur acht (53,3%), von 19 mit einem Titer 1:10 nur fünf (26,3%) und von drei mit einem Titer 1:5 gar keine bei der Schnellagglutination positiv reagierten. Daraus zog der Autor den Schluss, dass die Schnellagglutination nur 79% der durch die Langsamagglutination als positiv bestimmten Proben erfasse. Dies war aber dadurch bedingt, dass Riedmüller alle Proben mit einem Langsamtiter von 1:5 als positiv bezeichnete.

Ob dies gerechtfertigt war, darüber gab es in der Literatur noch keine Einigkeit. Walter Frei bezeichnete erst Proben mit einem Titer von 1:40 und darüber in der Langsamagglutination als positiv. Vellisto war hingegen der Ansicht, dass jeder überhaupt feststellbare Gehalt an spezifischen Bang-Agglutininen als positiv zu werten sei. Auch Karsten sah 1933 im Gegensatz zu seiner früheren Meinung eine Agglutination in der Verdünnung von 1:5 als positiv an (Gerber 1935).

Schönberg und Imig entwickelten die sogenannte Abortus-Bang-Testpaste, mit welcher der praktizierende Tierarzt ein Mittel in die Hand bekam, um die Frischmilch-Schnellagglutination ohne Inanspruchnahme eines Laboratoriums durchzuführen. Damit konnte er sich in Kürze einen Überblick über den Seuchenstand im Milchviehstall erschaffen und danach weitere Dispositionen treffen (Zeh 1940).

1965 bezeichnete Gaumont den Agglutinationstest, obwohl einfach durchzuführen und darum beizubehalten, als zuwenig spezifisch und sensitiv und schlug vor, vor allem bei den zweifelhaften Resultaten die Proben auch noch mit der Komplementbindungsreaktion zu prüfen (Gaumont 1965).

Ein Problem der Agglutination bestand darin, dass mehrmals sogenannte nicht-spezifische Agglutinationen vorkamen, wobei effektiv negative Tiere als positive galten und eventuell ausgemerzt wurden. Ein Teil dieser nicht-spezifischen Agglutinationen konnte mittels EDTA-modifiziertem Antigen beseitigt werden, ohne die spezifische Agglutination zu beeinflussen (Garin *et al.* 1985; Nowlan und de Geus 1985; Scheibner 1976).

1995 wurde auch ein Mikroagglutination-Test entwickelt, der einfacher als die Serumagglutination-Probe ist (Baum *et al.* 1995).

## Komplementbindungsreaktion

Früh im 20. Jahrhundert wurde die Komplementbindungsreaktion entwickelt (Witte 1931).

## Meinicke-Reaktion und Meinicke-Mikromethode

Um 1920 entwickelte Meinicke die sogenannte Lipoidbindungsreaktion, die dann verbessert und dem Agglutinations- und dem Komplementbindungsverfahren gleichwertig gestellt wurde (Witte 1931).

Nach 1934 wurde die Komplementbindungsreaktion v.a. in Deutschland durch die Meinicke-Reaktion abgelöst. Durch das Bestreben, den Verbrauch an Meinicke-Extrakt wegen seiner schwierigen Beschaffung zu verringern, wurde dann die Meinicke-Mikromethode entwickelt. Sie wurde 1949 als Trockenserum-Reaktion (TSR) für die Abortus-Bang-Diagnose in der Veterinärmedizin eingeführt und lieferte nach Busse genügend sichere Ergebnisse, um sie unter bestimmten Voraussetzungen mit Nutzen verwenden zu können (Schöne 1950).

### Abortus Bang Ringprobe (ABR)

Weil das Testen jedes Rindes in jedem Betrieb sehr kostenaufwendig oder z.T. gar nicht praktikabel war, wurde eine Screening-Prozedur entwickelt, um infizierte Herden zu identifizieren. Im Jahr 1937 beobachtete Fleischhauer in der Milch ein eigenartiges Phänomen: Die mit Hämatoxylin gefärbten Abortus-Bang-Bakterien stiegen in roher Milch auf die Oberfläche, wenn es sich um eine Milch handelte, die Abortus-Bang-Agglutinine enthielt. Dabei bildete sich ein farbiger Ring. In den übrigen Fällen – wenn keine Agglutinine vorhanden waren – blieb die Milch gleichmässig blau gefärbt.

So entstand die ABR nach Fleischhauer, eine einfache und schnell durchzuführende Untersuchungsmethode (Fleischhauer 1937; Lerche 1949).

Bei Mischmilch in 40 Liter-Kannen wurde eine positive Kuh ziemlich sicher, bei Tankmilch (über 50 Kühe) nur noch mit 50% Wahrscheinlichkeit erfasst. Diese Methode war wie die Serum-Schnellagglutination arbeitsaufwendig, technisch aber einfach und billig (Dedié 1993).

Mit der Entwicklung dieser neuen Methode wurde die individuelle Untersuchung der einzelnen Tiere in einem in der ABR negativ ausfallenden Bestand überflüssig.

### Anti-Gamma-Globulin-Test

Der Anti-Gamma-Globulin-Test wurde 1945 als mögliche diagnostische Hilfe bei der Humanbrucellose beschrieben. 1967 wurde er auch für die Diagnose von boviner Brucellose gebraucht (Sutherland 1980).

### Oberflächenfixationstest

Castaneda beschrieb 1950 einen Oberflächenfixationstest (OFT) zum Nachweis von Brucella-Antikörpern im Rinder Serum (Kunter 1965).

### Milch-Kapillar-Röhrchen-Test

King entwickelte 1951 den Milch-Kapillar-Röhrchen-Test (Morse 1952).

### Milch-Platten-Test

1952 wurde ein praktischer Milch-Platten-Test entwickelt. Studien bewiesen, dass er spezifisch und übereinstimmend mit anderen Tests war (Anonym 1952a; Blake 1952).

### Vaginal-Schleim-Test

Um 1954 wurde der Vaginal-Schleim-Test als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel vorgeschlagen. Mit diesem Test hätte die Unterscheidung zwischen natürlich infizierten und geimpften Tieren möglich sein sollen (Kerr 1958).

### Rose-Bengal-Test

1957 wurde der Rose-Bengal-Test entwickelt (Sutherland 1980). Er zeigte im Vergleich zur Agglutination und zur Komplementbindungsreaktion weniger falsch negative Resultate und hatte eine Spezifität von 97,1% (Davies 1971).

Bis anhin basierte die serologische Diagnose der Menschen-Brucellose in vielen Laboratorien auf einem Röhrchenagglutinations-Test, der aber zwei Tage Inkubation benötigte. Als Screening-Test bei der Bestimmung von Agglutininen in menschlichen Seren wurde dann der Rose-Bengal-Test vorgeschlagen; laut Altwegg und Bohl benötigte er vier Minuten und hatte eine Sensitivität von 100% (Altwegg und Bohl 1985).

#### Indirekt-Hämolyse-Test

1976 wurde der Indirekt-Hämolyse-Test entwickelt (Sutherland 1980).

#### RIA

1976 wurde auch der Radioimmunoassay (RIA) als valide Variante zur Agglutination und zur Komplementbindungsreaktion vorgeschlagen.

#### ELISA

Der ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) wurde 1979 auch für die Brucellose-Diagnostik eingesetzt. Seine hohe Sensitivität und seine relativ hohe Spezifität erlaubten einen Gebrauch als Screening-Test in Ausmerz-Programmen (Cargill *et al.* 1985; Nielsen *et al.* 1995).

1990 wurde dieser Test auch für die Erkennung von positiven Tieren mittels Milchprobe eingeführt (Kerkhofs *et al.* 1990).

#### Bakteriologie

Zur endgültigen Feststellung der bestehenden Infektion bei einem klinisch gesund erscheinenden Tier genügte die serologische Untersuchung oftmals nicht. Entscheidend war der Nachweis der Krankheitserreger (Kultur, Tierversuch; David 1936b).

Nach dem Abort war die Isolierung von *Brucella abortus* im Gastrointestinaltrakt, in der Milz, im Mekonium oder in den Lungen des abortierten Fetus und im Vaginalsekret oder in der Milch der Mutter am einfachsten. Ferner gelang sie auch in verschiedenen Lymphknoten am adulten Tier. Bei infizierten Bullen waren die Erreger in den Hoden und Nebenhoden lokalisiert (Sutherland 1980). Die Bakterien konnten folgendermassen ausfindig gemacht werden:

- Mikroskopische Untersuchung von Ausstrichen (Punktate und Sperma)
- Kultur: es wurden verschiedene Nährböden vorgeschlagen und getestet, z.B. mit Penicillin und Gentianaviolett; einfacher, günstiger und praktikabler war aber der sogenannte Nährboden „W“ mit einer Kombination an Farbstoffen und Antibiotika (Burgisser 1954)
- Tierversuche (Meerschweinchen), Bruteiversuch.

#### Tierversuch

Weder ein positiver noch ein negativer Ausfall der milchserologischen Untersuchung bewies, ob mit der fraglichen Milchprobe Abortus-Bang-Bakterien ausgeschieden wurden oder nicht (Scheibe 1937). Laut Zeh liess aber die Höhe des Titers Rückschlüsse auf die Ausscheidungswahrscheinlichkeit zu. Ein Titer von 1:80 und darüber lässt mit 90%iger Sicherheit auf eine Keimausscheidung schliessen (Schmid 1944).



Am zuverlässigsten wurde der Nachweis der Bakterienausscheidung mit der Milch im Meerschweinchenversuch erbracht. Der Agglutiningehalt des Meerschweinchen-Blutes sechs bis acht Wochen nach der Injektion einer zu prüfenden Milchprobe bestätigte die erfolgte Ausscheidung (Schmid 1949). Auch bei geringer Keimzahl ergab der Tierversuch im Verlauf der Beobachtungszeit von acht Wochen positive Ausschläge und erfasste so die Ausscheider zu 90% (Zeh 1940).

## Kultur

Im Gegensatz zum Tierversuch war der kulturelle Nachweis nur bei einer grösseren Keimzahl möglich, so dass im Hinblick auf die Unregelmässigkeit der Bakterienausscheidung der Kulturversuch nur in 22-60% der Fälle gelang (Zeh 1940).

## PCR

1995 wurde zusätzlich eine PCR für die Erkennung von *Brucella*-DNA in Milchproben entwickelt (Romero *et al.* 1995).

## Allergische Tests

### Intrakutantest

Die der Tuberkulinreaktion analoge Abortinreaktion wurde früh entwickelt und 1917 weiter verbessert (Witte 1931).

1922 führte Burnet die allergisch-kutane Reaktion ein, die von anderen Autoren weiterentwickelt wurde (Parnas 1966).

1949 entwickelte Mosimann das „Brucellin-Berna“ für die Intrakutanprobe. Das Polysaccharid-Allergen wies gegenüber früheren Präparaten wesentliche Fortschritte auf. Als hochgereinigte Fraktion hafteten ihm weder toxische noch agglutinogene Eigenschaften an. Trotzdem reichte ihre Zuverlässigkeit nicht aus, um an die bis anhin gebräuchlichen serologischen und bakteriologischen Methoden heranzukommen (Bühlmann 1956).

1990 wurden die Resultate einer Feldstudie publiziert, die im Gegensatz zu anderen Publikationen die allergische Reaktion des Spättyps als eine gute Methode bezeichnete, um Brucellose bei einzelnen Tieren zu diagnostizieren (Bercovich 2000; Bercovich *et al.* 1990; Bercovich und ter Laak 1990).

### IFN-Gamma-Test

1995 wurde ein Test entwickelt, den man als *in vitro*-Korrelat zur allergischen Reaktion des Spättyps bezeichnen konnte. Es handelte sich um den IFN-Gamma-Test (Interferon-Gamma-Test), eine schnelle und bequeme Alternative zur allergischen Reaktion. Es schien eine zu den serologischen diagnostischen Protokollen komplementäre Methode zu sein (Weynants *et al.* 1995).

## Histopathologie

1952 wurden pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchungen an Organveränderungen bei Meerschweinchen durchgeführt, die durch die einzelnen *Brucella*-Typen infiziert worden waren. In qualitativer und quantitativer Hinsicht ergaben diese Untersuchungen eindeutige Unterschiede. Da eine serologische Trennung der einzelnen *Brucella*-Typen bis anhin noch nicht möglich war bedeutete dies, dass der Histopathologie in der Brucellosediagnostik eine grössere Bedeutung zuzumessen war (Godglück 1952).

Immer wieder wurden Untersuchungen durchgeführt, welche die verschiedenen diagnostischen Verfahren evaluierten (Tab. 24). Es wurde z.B. bestimmt, dass der Rose-Bengal-Test sich gut eignete als Screening-Test und dass die Komplementbindungsreaktion der Agglutination überlegen war (Alton *et al.* 1975; Sutherland 1980).

Tabelle 24: Vergleich von Standard-serologischen Tests für die Diagnose von boviner Brucellose bezüglich ihrer Spezifität und Sensitivität

Test	Spezifität	Sensitivität
Rose-Bengal	100.0%	74.9%
Komplement-Bindung	100.0%	79.0%
Langsamagglutination mit 2-Mercaptoethanol	99.8%	59.9%
Schnellagglutination Standard	99.3%	73.1%
Langsamagglutination Standard	99.2%	68.9%
Schnellagglutination mit gepufferter Platte	98.9%	75.4%

(Quelle: Stemshorn *et al.* 1985)

An Studien von Alton *et al.* (1975), Sutherland (1980) und Stemshorn *et al.* (1985) war interessant, dass die Kombination verschiedener Tests gesamthaft maximal 82% der positiven Tieren entdeckte.

### Aktueller Stand in der Schweiz

Laut BVET-Weisungen werden Kannenmilch-, Einzelmilch-, Blut- und Nachgeburtsproben untersucht. Die Laboratoriumstechniken sind folgende (<http://www.bvet.ch>):

- Milchuntersuchung (Vollmilch) mittels Ringprobe (ABR)
- Einzelmilchuntersuchung (entrahmte Milch) mittels Schnellagglutination
- Milchuntersuchung durch Rahmkultur (wenn ausdrücklich verlangt)
- Blutserumuntersuchung durch Langsamagglutination
- Blutserumuntersuchung durch Komplementbindung (KBR, wenn ausdrücklich verlangt)
- Nachgeburtsuntersuchungen durch Ausstrichpräparate
- Die allergische Probe auf Brucellose wird ausschliesslich bei Tieren der Schaf- und Ziegenart durchgeföhrt.

### 3.2.3. Therapie

#### 3.2.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt?

##### Tier

Bis zu den 1940er Jahren war fast alles über die Brucellose der Rinder bekannt, nur nicht, wie man sie behandeln oder überwachen sollte (Crawford 1944).

Eine Behandlung musste sich vorher auf eine symptomatische Therapie von Fruchtbarkeitsstörungen, Nachgeburtsverhalten, Bursahydromen u.a. beschränken.

Eine vollständige Eliminierung der Infektion durch medikamentöse oder Immunotherapie war in der Regel nicht erreichbar, vermutlich weil Brucellen intrazellulär überleben können (Dedié 1993).

##### Karbolwasser

Ende der 1880er Jahre wurde von Bräuer eine Verabreichung von 1%igem Karbolwasser einmal täglich bzw. 2%igem *Aqua phenolata* subkutan zur Behandlung des infektiösen Abortus vorgeschlagen.

Auch in der Schweiz wurden solche Substanzen versuchsweise eingesetzt, z.T. mit recht gutem Erfolg. Mit geringerem Erfolg wurde auch die von Schreiber vorgeschlagene Abortuslymphe versuchsweise eingesetzt (Nuesch 1908; Wyss 1912).

##### Ziegenbock

In Oberitalien herrschte Ende 19. Jahrhundert allgemein die Ansicht, dass die Einstellung eines oder mehrerer Ziegenböcke – je nach der Grösse des Raumes – in einen verseuchten Stall die Tiere vor dem Verwerfen schütze. Der Geruch des Bockes würde alle Mikroben töten (Anonym 1890).

##### Jodkalium

Zur Zeit der Blüte des Jodkaliums verabreichte Giovanoli dieses Mittel peroral gegen den Bang'schen Abort, ohne Angaben über den Erfolg zu hinterlassen.

##### Vitamin E und Selen

Verschiedene Mittel wie Vitamin E und Selen bezweckten nur die Verbesserung der Resistenz des Organismus (Löffler 1955). Spätere Studien haben gezeigt, dass Vitamin E und Selen keine signifikante Unterschiede in der Immunkompetenz gegen die Brucellose bewirkten (Nemec *et al.* 1990).

1936 wurde eine „neue revolutionäre“ vorbeugende Behandlung der Rinder mit Vitamin E-Präparaten (*Preavor*) wieder aufgenommen, die in Frankreich durch Moussu fünf Jahre lang erfolgreich angewendet wurde. Die Situation in der Schweiz entsprach aber nicht derjenigen Frankreichs. Diese Art von Behandlung stand sowieso im Widerspruch mit den allgemeinen Auffassungen über die Ätiologie und mit den Behandlungserfahrungen (Anonym 2).

## Mineralstoffe und Spurenelemente

Bei mehreren Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Brucellose oft von einem Mangel an Kalzium und Magnesium in der Nahrung begleitet war. Auch die einseitige Ernährung mit intensiven Futtermitteln soll auf die grössere Infektionsempfindlichkeit der Rinder einen Einfluss haben. Der Mangel an Mangan, Kupfer, Kobalt und Zink bedingten ebenfalls eine verstärkte Krankheitsempfänglichkeit der Tiere. Durch die therapeutische Anwendung dieser Spurenelemente war bei Menschen und Tieren die Heilung zu beschleunigen. Daher konnte die Verbesserung des Mineralstoffverhältnisses des Bodens und des Futters einen günstigen Einfluss auf die Bekämpfung der Brucellose ausüben (Parnas 1966).

## Benzoptol

1923 propagierte Nuesch Benzoptol, das die Wirkung der Banginfektion bedeutend abschwächen sollte.

## Kollargol

1928 propagierte Ziemann die Behandlung des seuchenhaften Abortus mit Kollargol, einer Silberverbindung. Er begründete seine Forderung mit der Tatsache, dass zwischen dem Maltafieber und dem seuchenhaften Abort eine sehr nahe Verwandtschaft bestehe, und dass Kollargol bei der Bekämpfung des Mittelmeerfiebers eine hervorragende Rolle spielte (Ziemann 1928).

In der Schweiz startete man 1930 mit den Behandlungs-Versuchen mittels Trypanblau und Kollargol. Cibalbumin wurde auch als Therapeutikum vorgeschlagen (Anonym 1).

## Syrgotal

1929 schlug Leuthold den Einsatz von Syrgotal auch für die Behandlung vom Bang'schen Abort vor. Sein Einsatz zwischen dem dritten und dem siebten Trächtigkeitsmonat hatte im Gegensatz zur Applikation zu anderen Zeitpunkten keine grosse Wirkung (Leuthold 1929a).

## *Dazet-Bang*

Auch *Dazet-Bang* wurde in Behandlungsversuchen sowohl als Prophylaktikum als auch als Therapeutikum eingesetzt. Die 1934 veröffentlichten Resultate waren nicht vielversprechend. *Dazet-Bang* schützte nicht vor Ansteckung und konnte nur in vereinzelten Fällen bei infizierten Tieren das Verwerfen verhindern (Anonym 1934).

## Urotropin

1934 wurden auch in der Schweiz Therapieversuche mit Urotropin durchgeführt. Die Resultate erwiesen sich meistens als befriedigend. Trotzdem hatte man 1936 nicht den Eindruck, dass mit der Behandlung ein durchschlagender Erfolg erzielt werden könnte (Anonym 2).

## Antibiotika

Folgende Medikamente wurden in den 1950er Jahren auf ihre Wirkung beim Rind untersucht:

- Chloramphenicol, das Antibiotikum mit besonders grossem Wirkungsspektrum und hervorragendem therapeutischen Effekt beim Morbus Bang des Menschen
- Chloramphenicol und Sulfonamid
- Aureomycin

Die ersten zwei erwiesen sich als erfolglos, das Chloramphenicol wirkte nur vorübergehend und am besten in Kombination mit Sulfonamiden. Aureomycin konnte auch zu keiner Abheilung führen (Hess 1954).

Für die Behandlung beim Rind wurden in den folgenden Jahrzehnten, wie beim Menschen auch, Kombinationen von Antibiotika eingesetzt. Langdauernde Oxytetracycline und Streptomycin schienen eine synergistische Wirkung gegen die Brucellen zu entfalten (Nicoletti *et al.* 1985).

## Mensch

Izar publizierte 1929 eine kurze Zusammenfassung über die bis anhin durchgeführten Behandlungen der Brucellose beim Menschen. Unter den Agentien, die damals in Gebrauch waren, fand man Omnadin, Neosalvarsan, Argochrom, Optochin, Eukupin, Rivanol, Trypanblau, Trypanrot, Atoxyl, Bayer 205, Resorzin, Jodkalium, Balkanol, Chinin, Salicylat, Ichthammol, Hetol, Jodtinktur, Elektrargol, Kollargol, Immunserum, Autohämotherapie, verschiedene Vakzine, Ethylhydrocuprein, Gonokrin, Omnadinin, Neosalvarsan in Verbindung mit Salizyl und v.a. Trypaflavin. Alle diese Agentien waren ziemlich toxisch und meist unwirksam (Hall 1990; Zimmermann 1935).

Die weite Verbreitung der Krankheit beim Menschen war am Anfang der 30er Jahre des letzten Jahrhunderts Grund genug, nicht nur auf der epidemiologischen und klinischen Seite, sondern auch in der Therapie Fortschritte zu erzielen.

## Organische Säuren

Nach einer Studie kam Zimmermann zum Schluss, dass organische Säuren, v.a. Ameisensäure, aber auch Milch-, Wein- und Zitronensäure, eine stark bakterizide Wirkung gegenüber Bangbazillen besaßen. Auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse konnte empfohlen werden, die Behandlung der Bang'schen Krankheit durch Umstellung des Körpers nach der sauren Seite durchzuführen, wie dies bei einer Reihe anderer Erkrankungen schon geschah (Zimmermann 1935).

## Vakzinetherapie

Vor Einführung der Antibiotika stand v.a. die Vakzinetherapie zur Verfügung. In der Kombination mit den späteren Antibiotika war sie bei den chronischen Formen unter Umständen in Betracht zu ziehen und wurde auf Grund guter Erfahrungen von verschiedenen Autoren empfohlen. Schittenhelm erklärte 1934, dass sich bei ihm die kombinierte Vakzinebehandlung derart bewährt habe, dass er eine andere Therapie überhaupt nicht mehr brauche (Dolder 1936). Die Vakzinetherapie erwies sich aber bei der akuten und subakuten Brucellose als unzuverlässig und ging häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen einher. Es wurden schwere Organblutungen bei brucellöser hämorrhagischer Diathese festgestellt. Neben den Todesfällen nach vermutlich zu hoher Dosierung wurde auch von Hämaturien und Schockzustände berichtet (Hilty 1950b; Parnas 1966).

## Unspezifische Reizkörpertherapie

Die unspezifische Reizkörpertherapie war ebenfalls in vielen Fällen wirksam. In der medizinischen Universitätsklinik in Zürich wurde seit 1932 mit grösstem Erfolg eine völlig harmlose Behandlung durchgeführt, die in der einfachen peroralen Einnahme von Causyth bestand. Causyth, eine Kombination von Pyramidon und einer Chinolinsulfosäure, war allen bis anhin bekannten Behandlungsmethoden deutlich überlegen, nicht nur bezüglich der sofortigen Wirkung, sondern auch wegen seiner völligen Harmlosigkeit und der einfachen peroralen Applikation. Damals wie heute war die Wirkungsweise weder bakterizid noch antipyretisch, sondern beruhte offenbar auf einer Umstimmung der Reaktionslage des Organismus, wodurch eine rasche Spontanheilung ermöglicht wurde (Dolder 1936; Hilty 1950b).

Trypaflavin, ein Akridinderivat, fand nach demselben Prinzip gegen das Mittelmeerfieber Verwendung. Es wurde jedoch vor dessen Anwendung gewarnt, weil es zu toxischen Nephrosen und Leberschädigung führte (Hilty 1950b).

Kolloidale Schwermetallverbindungen mit Gold und Silber wirkten durch Mobilisation des retikulo-endothelialen System als direkt antibakteriell. Solganal (Goldverbindung) verursachte unangenehme Exantheme und reizte die Nieren.

## Bakterienpräparate

Mit demselben Ziel der unspezifischen Reizkörpertherapie wurden Eiweissstoffe und nicht genauer bekannte Bestandteile abgetöteter, für den Menschen apathogener Bakterien eingesetzt. Diesen wurde eine nicht unbedeutende, therapeutische Wirkung gegen die Brucellosen zugesprochen. Von diesen pyrogenen Bakterienpräparaten, die als unspezifische Vakzine zu betrachten waren, fand z.B. das Pyrifin in der Brucellosetherapie Verwendung (Hilty 1950b).

## Klimatherapie

In einer Verbesserung der Immunitätslage durften auch die gelegentlich günstigen Wirkungen der Klimatherapie (Höhenkur, Verlegung des Aufenthaltsortes) bestanden haben (Hilty 1950b).

## Kollargol

Löffler bezeichnete 1935 die von ihm standardisierte Kollargolbehandlung als die Therapie der Wahl. Die Kollargoltherapie war 1936 die erfolgreichste Behandlung und der Vakzinebehandlung überlegen. Trotzdem führte sie zu unangenehmen Schüttelfrösten, die aber sein mussten. Gelang es nicht, durch Kollargol Schüttelfröste auszulösen, dann trat auch der therapeutische Erfolg nicht ein (Hilty 1950b).

## Rekonvaleszentenblut

Nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 15 ml Rekonvaleszentenblut konnte Kennan die Ausheilung einer akuten Brucellose erreichen. Daraufhin wies aber Harris auf mögliche Misserfolge und Gefahren hin, die darin bestanden, dass man einem Patienten, bei dem man bereits einen weniger virulenten Stamm erfolgreich bekämpft hatte, unter Umständen einen noch virulenteren Stamm zuführte (Parnas 1966).

## Immunserum

Intrathekale Injektionen von menschlichem Immunserum gegen ZNS-Brucellose wurden auch durchgeführt.

## Sulfonamide

Die alleinige Sulfonamidbehandlung der Brucellose ergab in zahlreichen Einzelfällen bei hoher Dosierung günstige Resultate, erwies sich aber an einem grösseren Beobachtungsmaterial als unzureichend. Weder in der Humanmedizin noch in der Veterinärmedizin hatte die Sulfonamidbehandlung bis 1950 den Rang einer Therapie der Wahl erreicht und wurde als alleinige Therapieform 1966 abgelehnt (Hilty 1950b; Parnas 1966).

## Streptomycin

Das 1944 von Waksman aus *Actinomyces griseus* isolierte Streptomycin kam 1945 und 1946 beim Menschen erstmals therapeutisch zur Anwendung. Die alleinige Streptomyzintherapie erforderte eine hohe Dosierung, die bei der nötigen Behandlungsdauer meist zu neurotoxischen Nebenerscheinungen führte (Gleichgewichtsstörungen, seltener Hör- und Sehstörungen). Dies schränkte seine Anwendung ein (Hilty 1950b; Parnas 1966).

## Kombination Sulfonamide-Streptomycin

Eine Kombination von Streptomycin und Sulfonamiden war zwar den beiden Einzelkomponenten überlegen, doch eine Rückfallquote von 25-50% und der in vielen Fällen nach erfolgter Therapie noch gelungene Erregernachweis im Blut liessen diese Behandlungsform 1966 als obsolet erscheinen (Parnas 1966).

## Andere Antibiotika

Infolge ihrer intrazellulären Lokalisation, ihres Einschlusses in Lymphknoten und in Granulomen des retikuloendothelialen Systems waren die *Brucellen* durch Chemotherapie und Antibiotika nur schwer erreichbar, was insbesondere für die chronische Brucellose gilt (Hall 1990; Parnas 1966).

Andere Antibiotika (Chloramphenicol, Aureomycin, Polymyxin, u.a.) wurden Ende der 40er Jahre im letzten Jahrhundert erfolgsversprechend eingesetzt (Hilty 1950b). Chloramphenicol und die Breitspektrumantibiotika der Tetrazyklinreihe waren den Sulfonamiden und dem Streptomycin durch geringere Rückfallquote, bessere Verträglichkeit und angenehmere Applikationsmöglichkeit überlegen. Auch die Kombinationen von und mit anderen Antibiotika zeigten gute Resultate.

## Aktivierung der zellulären Immunität

Levamisol, Vitamin A und Brinase halfen mit, die Aktivität der zellulären Immunität wiederherzustellen (anti-anergische Therapie). Die Symptome von 18 der 23 Patienten mit chronischer Brucellose wurden damit vermindert. Die Resultate anti-anergischer Therapien waren sehr interessant und erfolgsversprechend. Andere Studien mit Makrophagen-Stimulantien wurden in der Folge ebenfalls durchgeführt (Thornes 1977).

## Kortikoide

Prednison war nur bei ganz schweren akuten Fällen neben der Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung der Kontraindikationen einzusetzen. Die Agglutininbildung wurde dabei jedoch unterdrückt: 29-33% der mit Kortikoiden Behandelten rezidierten, dagegen nur 14-18% der allein mit Antibiotika behandelten Fälle. Die Prednisonbehandlung der chronischen Brucellose galt als problematisch.

1965 wurden die Resultate einer Studie publiziert, die die Entdeckung neuer Substanzen mit antibiotischer Wirkung gegen die Brucellose zum Ziel hatte. Die Forscher konnten mittels Tierversuchen verschiedene Mikroben isolieren, die eine antagonistische Wirkung zu *Brucella* aufwiesen. Diese Mikroben produzierten Substanzen, die ihrerseits die *Brucellen* abtöten konnten (Maissouradze 1965).

### 3.2.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?

#### Tier

In der Geschichte der Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens des Rindes findet man als erstes eine sogenannte äussere und innere Desinfektion. Bräuer stellte schon um 1873 mit der durch Lister als keimtötend bekannt gewordenen Karbolsäure Versuche zu diesem Zwecke an. Diese Therapie blieb lange an führender Stelle.

Auch als die – von Bang und Stribold um 1902 eingeführte – aktive Immunisierung sich immer mehr entwickelte, hat es nicht an therapeutischen Versuchen mit Medikamenten gefehlt (siehe Kapitel 3.2.3.1.).



Um die Bekämpfung der Brucellose des Rindes bemühten sich die tierärztliche Wissenschaft und die Pharmaindustrie. Zahlreiche Versuchsansteller befassten sich mit der Frage, ob es nicht doch eine Möglichkeit gäbe, das Leiden irgendwie zu beeinflussen. Man konnte die diesbezüglichen Versuche in zwei Gruppen einteilen: Die eine Richtung versuchte den schon seit Jahrzehnten eingeschlagenen Weg immunologischer Behandlung, der noch nicht befriedigte, zu vervollkommen; andere bemühten sich um die Entdeckung eines chemischen Behandlungsverfahrens. Bis 1938 war es auf keinem dieser Wege gelungen, die Infektion im Organismus selbst zu beeinflussen (Seelemann 1938).

In diesem Zusammenhang sagte Gräub 1933: „Die Impfung mit lebenden pathogenen Keimen ist sicherlich keinem Tierarzt sympatisch. Leider steht uns heute kein anderes Impfverfahren und auch keine chemotherapeutische Behandlung oder sonstige therapeutische Massnahme zur Verfügung, um die Schäden des seuchenhaften Verwerfens, die die Verluste, die wahrscheinlich infolge der Maul- und Klauenseuche und der Tuberkulose erleiden, noch übertreffen, zu verhüten“ (Gräub 1933).

Die Behandlung der Tierbrucellosen mit grosser Aussicht auf Erfolg war trotz mannigfaltiger Versuche auch noch 1955 nicht möglich. Es gab noch keine Chemotherapeutika oder Antibiotika, im Gegensatz zur Situation beim Menschen, welche eine positive Wirkung zeigten (Löffler 1955).

Im Verlaufe der Jahre wurden verschiedene Heilmittel für die Rinderbrucellose mit mehr oder weniger grossem Reklameaufwand angepriesen, vom primitiven, unspezifischen Eiweisspräparat bis zum modernen Chemotherapeutikum. Wenn beim Menschen frische Fälle von Morbus Bang durch Dauerbehandlung mit gewissen Antibiotika abheilen, so war damit leider nicht gesagt, dass die Infektion beim Rind gleich angegangen werden konnte. Erstens waren solche massive Antibiotikakuren beim Grosstier wirtschaftlich nicht tragbar, und zweitens war der Erreger in seinem Hauptwirt Rind offensichtlich noch schwerer anzugreifen als im Nebenwirt Mensch (Hess 1954).

Mit dem Entscheid für eine konsequente staatliche Brucellose-Bekämpfung durch Ausmerzen befallener Tiere oder ganzer Herden hatte eine Behandlung brucellosekranker Nutztiere keinen Sinn mehr und wurde z.T. sogar verboten (Dedié 1993).

## Mensch

Bei der Behandlung der Brucellose beschränkte man sich anfänglich nur auf fiebersenkende Mittel und Bettruhe. Vorübergehend versuchte man, mit Impfung und anderen, nicht ungefährlichen Mitteln das Leiden zu vermindern (siehe auch Kapitel 3.2.3.1.). Später waren die ersten Sulfonamide nur in beschränktem Umfang wirksam, und danach waren Antibiotika die Mittel der Wahl (Schreiber 1986). Nach den grundlegenden Arbeiten von Castaneda (1957) galten Tetrazykline, Streptomycin und Sulfonamide als die klassische Dreierkombination gegen die Brucellose. Der Erreger war resistent gegen Penizillin und Cephalosporine (Dedié 1993).

Zwischen 1949 und 1980 erschienen mehrere Publikationen, die verschiedene Antibiotika für die Behandlung der Menschenbrucellose verglichen (Tab. 25).

Die aktive humane Brucellose (gelungene Isolierung von *Brucella sp.*, hohe Antikörper-Titer, klinische Symptome, lokale Infektion oder Komplikation) konnte also von 1980 an mit antimikrobiellen Chemotherapeutika behandelt werden. Ohne eine solche Therapie hätte die Letalitätsrate 1-6% erreicht. Bei der chronischen Form, die weniger definiert war und bei der immunologische Komponenten eine wichtige Rolle spielten, war die Relevanz einer spezifischen Therapie noch nicht klar bekannt. Die effektivste und am wenigsten toxische Chemotherapie für die Brucellose ist bis heute nicht bestimmt (Havas 1980).

Tabelle 25: Überprüfungen von Chemotherapien für die Brucellose beim Menschen

<b>Jahr</b>	<b>Land</b>	<b>Behandlungsregime</b>	<b>Resultat</b>
1949	Italien	Chlortetracyclin	Wirkungsvoll
1949	Italien	Sulfadiazin, Streptomycin, Chlortetracyclin, Chloramphenikol, Vakzine	Sehr gut
1950	Mexiko	Sulfadiazin + Streptomycin, Chlortetracyclin, Streptomycin + Chlortetracyclin, Chloramphenikol	Chlortetracyclin, Chloramphenikol befriedigend
1954	Italien	Vakzine, Sulfadiazin, Streptomycin, Chlortetracyclin, Chloramphenikol, Oxytetracyclin	Keine Resultate
1954	Italien	Chloramphenikol	Knochenmark-toxisch
1954	Italien	Vakzine, Streptomycin, Chlortetracyclin, ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)	Schwierig
1955	Frankreich	Antibiotikum, Antigen	Unberechenbar
1958	Spanien	Antibiotikum, Vakzine, ACTH	Keine Resultate
1960	Italien	Vakzine, Antibiotikum, Steroid	Keine Resultate
1960	Peru	Chlortetracyclin, DHSM (Dihydrostreptomycin), Chloramphenikol, Oxytetracyclin, Novobiocin, Erythromycin, Sulfadiazin	Chlortetracyclin und DHMS am besten
1967	Malta	Oxytetracyclin, Chloramphenikol, Streptomycin, Novobiocin, Sulfadiazin	Tetracycline am besten
1976	Schottland	Oxytetracyclin, TMP-SMZ (Trimethoprim-Sulfamethoxazol), Doxycyclin, Gentamicin	Keine Resultate
1980	Grossbritannien	Tetracyclin, Streptomycin, Ampicillin, TMP-SMZ, Rifampin	Keine Resultate

(Quelle: Hall 1990)

Die WHO empfiehlt heute die Verabreichung einer Kombination von Tetracyclin (während 4 Wochen täglich 2 g per os) und Streptomycin (während 1-2 Wochen täglich 1 g i.m.). Auch Co-Trimoxazol wurde wieder als geeignet eingestuft, vor allem für die Langzeittherapie (Krauss 1986).

Medikamenten-resistente *Brucella*-Stämme sind selten Ursache von Therapie-Versagen. Die unterschiedlichen Komplikationen und Folgezustände erfordern eine entsprechende, meist symptomatische Behandlung (Dedié 1993). Die lokalisierte Brucellose z.B. stellt ein besonderes Problem dar, das häufig einen chirurgischen Eingriff verlangt (Hall 1990).

Mit den Jahren und mit der Erfahrung haben sich gegen verschiedene Folgezustände der Brucellose verschiedene Medikamenten-Kombinationen etablieren können (Tab. 26).

Tabelle 26: Die verschiedenen Chemotherapien bei Brucellose-Komplikationen

<b>Komplikation</b>	<b>Chemotherapie</b>
Spondylitis und Arthritis	1951: Chloramphenicol 1960: DHSM und Chlortetracyclin, Oxytetracyclin oder Erythromycin 1990: TMP-SMZ
Komplikationen des Nervensystems	1949: Streptomycin, Sulfadiazin, Chlortetracyclin 1985: TMP-SMZ und Rifampin oder Doxycyclin
Infektiöse Endokarditis	1978: Streptomycin, Tetracyclin und Rifampin 1988: TMP-SMZ, Tetracyclin und Streptomycin oder Gentamicin
Urogenitale Infektionen	Rifampin und Doxycyclin
Intrathorakale Infektionen	Streptomycin und Doxycyclin
Intraabdominale Infektionen	Tetracyclin und Streptomycin
Infektion während der Schwangerschaft	Das effektivste, am wenigsten toxische Antibiotikum für die Schwangerschaft ist noch nicht bekannt. Verschiedene Autoren schlagen Tetracyclin und Streptomycin vor, andere Doxycyclin, andere TMP-SMZ, andere Amoxicillin

DHSM: Dihydrostreptomycin; TMP-SMZ: Trimethoprim-Sulfamethoxazole  
(Quelle: Hall 1990)

Mehrere Jahrzehnte lang war die Kombination von Tetracyclin und Streptomycin die Behandlung der Wahl gegen die Brucellose. Anfang der 1980er Jahre wurde gezeigt, dass Rifampin eine exzellente antibrucelläre Aktivität aufweist. Diese Tatsache zusammen mit der guten Penetration des Medikamentes in die Zellen und seine einfache Verabreichung, machte Rifampin zu einem interessanten Mittel für die Behandlung der Brucellose.

Studien mit Tieren und Menschen haben dann gezeigt, dass eine Rifampin-Monotherapie zu Therapieversagen oder Rezidiven führt. Trotzdem, wenn Rifampin mit Doxycyclin kombiniert wird, kommt es zu einem klaren Synergismus und zu einer guten therapeutischen Wirksamkeit.

Im Jahr 1986 empfahl die Experten-Kommission der FAO-WHO unter anderem auch die Kombination von Doxycyclin und Rifampin als Therapie der Wahl für die Menschen-Brucellose (Colmenero *et al.* 1994).

Einige der üblichen Antibiotika für die Brucellose-Behandlung werden auch als Medikamente der ersten Wahl gegen Tuberkulose gebraucht. Die aktuelle weltweite Resistenz von pathogenen *Mykobacterium tuberculosis*-Stämmen gegenüber mehreren Medikamenten zeigt, wie wichtig es wäre, eine Alternativbehandlung für die Brucellose zu entwickeln, die nicht auch gegen die Tuberkulose eingesetzt wird (Anonym 1997a).

### 3.2.4. Bekämpfung

#### 3.2.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft?

Tier

##### Erste Empfehlungen und Richtlinien

Im Schweizer Archiv für Tierheilkunde wurden schon 1902 prophylaktische Massnahmen gegen den seuchenhaften Abort vorgeschlagen. Diese basierten auf der Vermeidung des Zukaufes infizierter Tiere, auf der sorgfältigen Auswahl des Deckstieres, auf der Trennung von abortierenden und gesunden Tieren, auf der unschädlichen Entfernung von Nachgeburten und Abortmaterial sowie auf der Reinigung und Desinfektion des Stalles (Giovanoli 1902).

Das schweizerische Veterinäramt nahm in den 1920er Jahren Kontakt mit ausländischen Tierärzten auf, um sich über die dort (Dänemark, Frankreich, Ungarn) eingesetzten Bekämpfungsmassnahmen ein Bild zu machen (Anonym 1).

Den Viehzuchtverbänden in der Schweiz war es schon 1926 bewusst, dass der seuchenhafte Abort mit Hilfe von Fachpersonen bekämpft werden sollte (Anonym 1). Am 3. November behandelte eine einberufene Kommission bestehend aus Tierärzten, die wissenschaftlich und praktisch in der Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten tätig waren, speziell die Frage des seuchenhaften Aborts. Im selben Jahr, fanden die ersten Gespräche zwischen der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte und dem Bundesrat über eine mögliche Finanzierung von vermehrten Kontrollen (Gräub 1926a) statt. Im Jahre 1927 gab die Kommission Schweizerischer Viehzuchtverbände ein Merkblatt über das seuchenhafte Verkalben heraus, das prophylaktische Ratschläge für die Züchter enthielt (Anonym 1927a).

1934 gab das Veterinäramt Empfehlungen zur Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens während der Viehsömmerung aus, mit Massnahmen zur Verhütung der Einschleppung und mit Massnahmen beim Auftreten von Verwerfen auf Sömmerungsweiden (Anonym 1; Aufruf zur Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens während der Viehsömmerung) und im selben Jahr wurden durch die Abortskommission Richtlinien für die Bekämpfung der Brucellose publiziert (Anonym 1934).

Nach dem Bundesratsbeschluss vom 6. August 1935, das seuchenhafte Verwerfen der Rinder zu bekämpfen, stellte Gräub die Richtlinien für die Bekämpfung folgendermassen zusammen (Anonym 1; Richtlinien für die Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens des Rindes):

##### 1. Schutz abortusfreier Bestände im allgemeinen

- Die Abgänge im Viehbestand waren, soweit möglich, durch Tiere aus der eigenen Nachzucht zu ergänzen
- Zur Zucht durften nur gesunde Stiere verwendet werden
- Verhütung der Ansteckung während der Sömmerung
- In jedem Betrieb soll womöglich ein Absonderungsstall zur Verfügung stehen
- In jedem Fall und auch nur bei Verdacht auf Verwerfen war der Tierarzt beizuziehen.

## 2. Sanierung infizierter Bestände

- Leicht infizierte Bestände: mittels Blutuntersuchung sollten die banginfizierten Tiere identifiziert und ausgemerzt werden
- Stark infizierte Bestände:
- Trennung der nichterkrankten Tiere von den erkrankten
- Sukzessive aber möglichst rasche Ausmerzungen der infizierten Tiere, je nach ihrer Wirtschaftlichkeit
- Bangfreie Nachzucht des Jungviehs, mit welchem die Lücken der abgehenden Tiere ausgefüllt werden.

## Haltung und Zucht

Wille sah die „Verkalbeseuche“ als eine tierzüchterisch bedingte fetale Asphyxie mit bakterieller Schlusszene. 1936 schlug er die sogenannte Frühbehandlung vor. Unter Frühbehandlung verstand er die Zusammenfassung von Massnahmen einer Tierzucht- und Geburtspflege beim trächtigen Rind, die darauf zielte, dem befruchteten Ei die ungestörte Entwicklung bis zur Reife und Geburt zu sichern. Diese Behandlung unterschied sich von der damals geltenden Bekämpfungsmethode, die sich gegen die „Seuche“ des Verkalbens als solche richtete. Die Frühbehandlung hätte das Problem einerseits von der ernährungs-physiologischen und andererseits von der kreislaufdynamischen Seite anfassen sollen. Wäre es gelungen, durch bestimmte Massnahmen die Plazenta-Sicherheit der Muttertiere zu erlangen und zu erhalten, trotz hoher Laktationsleistung, dann, so Wille, wäre das Problem der Verkalbeseuche gelöst gewesen (Wille 1936a, b).

## Stallhygiene

Schon immer erwiesen sich Massnahmen bezüglich Stallhygiene als prophylaktisch sehr wichtig (Parnas 1966):

- Bei der Projektierung und Erstellung von Neubauten müssten sanitäre Einrichtungen gefordert werden. Nicht nur abortierende Tiere sondern den infektiösen Partikel ab, sondern auch scheinbar normal abkalbende infizierte Tiere.
- Um eine Übertragung über belebte Vektoren zu verhindern, wäre in verseuchten Beständen eine regelmässige Bekämpfung der Insekten durch wirksame Insektizide erforderlich.
- Eine zweckentsprechende und regelmässige Desinfektion wäre ein grundsätzlicher Faktor der Prophylaxe in brucellosefreien Rinderställen.
- Milchkannen und andere Milchgefässe müssten mit Wasserdampf oder heisser 3%iger Sodalösung desinfiziert werden.
- Dünger und Jauche hätten bereits im Kuhstall mit Kalkmilch gut vermischt werden sollen.

Andere Autoren stellten weitere Forderungen zum gleichen Thema:

- So erschien die Forderung nach einem Abkalbestall für alle kalbenden Tiere, wo die Kühe bis zum Aufhören des Lochialflusses blieben, als sehr gerechtfertigt (Leuthold 1930). Es war auch ratsam, vorher zumindest das Hinterteil des Muttertieres mit einem in 1%ige Natronlauge getauchten Lappen gründlich zu säubern (Rolle 1966).

- Die Desinfektion des gesamten Stalls sollte mindestens zweimal jährlich durchgeführt werden. Damals handelsübliche Desinfektionsmittel (Chlorkalk, Formaldehyd, Natronlauge 1- und 2%iger Lösung, kochendes Wasser mit 5% Soda, Phenolpräparate u.a.) wären wirksam (Dedié 1993; Schulz 1975).

## Impfung

Seit den grundlegenden Versuchen Bangs in Dänemark (1906) war es bekannt, dass Tiere gegen die Infektion einen relativ hohen Grad von Immunität erwerben konnten. Über die Art der Immunität haben Versuche von Wall, Holth, Zwick, Zeller u.a. Aufschluss gegeben: danach schien es, dass bakterizide und insbesondere phagozytosefördernde Serumanteile, oder „Tropine“, die Schutzwirkung entfalteten.

Das infektiöse Verwerfen wurde in der amerikanischen Literatur oft als „self-limiting disease“ bezeichnet. Man nahm also an, dass die Infektion, sich selbst überlassen, in einem infizierten Bestand schliesslich aussterbe. Die einzelnen Tiere blieben aber auf unbegrenzte Zeit Bazillenträger (Plazenta und besonders Euter). Mac Fadyean's Befunde sprachen aber dafür, dass die Seuche in einem Bestand, ohne Hinzutun des Menschen, nicht, oder nur ausserordentlich langsam zum Stillstand kam.

## Lebende Kulturen

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts war also bekannt, dass man möglicherweise mittels aktiver oder passiver Immunisierung eine Erhöhung der spezifischen Widerstandsfähigkeit erreichen konnte. Die passive Immunisierung kam wegen des zu wenig hohen Schutzes, der erreicht wurde, der hohen Kosten und insbesondere wegen der sehr geringen Schutzdauer praktisch nicht in Frage.

Die ersten Versuche, gegen den infektiösen Abort Schutz zu verleihen, wurden von Bang angestellt. Er konnte mit lebenden (intravenöse Verabreichung) und mit abgetöteten Kulturen (mit Toluol abgetötet) recht gute Resultate erzielen.

Immunisierungsversuche in grösserem Umfang hatte dann Stockman in England vorgenommen, der für nichtträchtige Tiere lebende und für trächtige durch Hitze abgetötete Kulturen verwendete: von den 483 mit lebenden Bakterien immunisierten Tieren abortierten 32 (6,5%) von den 432 Kontrollen dagegen 101 (23,3%).

Weitere und sehr ausgedehnte Versuche wurden in den Jahren 1911-1915 im Reichsgesundheitsamt in Berlin von Zwick, Zeller, Krage und Gminder an über 5000 Tieren vorgenommen. Ähnliche Ergebnisse, die mehr oder weniger zugunsten einer Verwendung lebender Kulturen sprachen, wurden ferner von Schroeder in Nordamerika und von Jensen in Kopenhagen beobachtet. Es wurde bald auch klar, dass eine zweimalige Applikation lebender Kultur zur Erzielung einer genügenden Immunität unerlässlich war.

Eber kam nach seinen Impfversuchen mit Abortusbazillenextrakt (Abortin) und mit abgetöteten Bazillen (Abortoform) zum Schluss, dass eine Impfung nur in Kombination mit hygienischen Massnahmen ihre Wirkung voll entfalten konnte (Anonym 1923a; Pfenninger 1926). Köster, basierend auf seinen Impfversuchen, stellte im Gegensatz zur bis anhin verbreiteten Meinung fest, dass auch trächtige Kühe in den ersten vier Monaten ihrer Trächtigkeit ohne besondere Gefahr mit lebenden Kulturen geimpft werden konnten (Decurtins 1928).

Obschon 1926 noch zahlreiche Fragen offen waren, war die Immunisierung gegen das ansteckende Verkalben bereits über das Versuchsstadium hinausgekommen; in den meisten Kulturländern waren Impfmethoden, insbesondere solche, die lebende Kulturen verwendeten, in die Praxis eingeführt worden und hatten eine weite Verbreitung gefunden.

In der Schweiz war eine Impfung mittels lebender Kulturen auch schon in den 1920er Jahren möglich. Allerdings waren trotz verschiedener Versuche 1926 nur wenige Resultate statistisch auswertbar. Im allgemeinen wurden die Erfolge aber als recht befriedigend geschildert. Offene Fragen waren, ob die Verwendung lebender Kulturen bei den Impfungen eventuell schädliche Folgen haben könnte, und ob die Tiere durch die Einverleibung lebender Kulturen zu Ausscheidern würden (Pfenninger 1926).

In den dreissiger Jahren wurde die Kritik an den Lebendkulturimpfungen lauter; die Impfung solle die Diagnostik beeinflussen, könne die Menschen gefährden, usw. Zwick wendete sich gegen diese Kritik (Miessner 1931). Trotzdem wurde der Einsatz der Impfungen mit lebenden Kulturen 1933 in Deutschland verboten (Anonym 1933).

Auch in der Schweiz wurde der Einsatz lebender Kulturen eingeschränkt. Die Vakzinierung mit lebenden Kulturen wurde nur im Notfall zur Herabsetzung der durch den Abort hervorgerufenen wirtschaftlichen Schäden erlaubt und sollte nur da zur Anwendung gelangen, wo die Sanierung durch hygienische Massnahmen auf Schwierigkeiten stiess. 1934 wurde wegen der vermuteten Gefahr der Lebendvakzine verlangt, die Impfung mittels lebender Kulturen zu verbieten (Anonym 1; Brief an die Kantonstierärzte über die Bekämpfung des infektiösen Rinderabortus). Zu diesem Zeitpunkt hatte allerdings noch niemand eine Zunahme der Brucellose-Fälle beim Menschen aufgrund der Vakzinierung feststellen können, und so kamen auch Stimmen gegen ein Verbot auf (Anonym 1; Brief des Veterinär Pathologischen Institut der Universität Zürich an das Eidgenössische Veterinäramt, 1935).

Das Veterinäramt erliess 1935 einen ersten Entwurf für das Verbot von Lebendkulturvakzinierungen (Anonym 1; Kreisschreiben über das Verbot der Verwendung von lebenden Abortuskulturen zu Impfzwecken).

## Buck 19

Seit 1934 gab es die Möglichkeit der aktiven Immunisierung mit wenig virulenten oder avirulenten Stämmen. In der Schweiz wurde dem Veterinäramt 1937 ein erstes Gesuch um die Benutzung der Buck 19-Vakzine gestellt. Ein Ausbruch der Maul- und Klauenseuche und die Kriegsmobilmachung behinderten aber für längere Zeit die Aufnahme von Versuchen in der Praxis. Die ersten Impfversuche mit diesen neuen Stämmen wurden 1941 im Kanton Graubünden durchgeführt. 1942 wurden amerikanische Wissenschaftler vom Veterinäramt um weitere Informationen über die Buck 19-Vakzine gebeten. Anhand von praktischen Versuchen in einer grossen Zahl stark infizierter Herden wurde in den USA festgestellt, dass in 98,6% der Fälle jene Tiere nicht an Abortus Bang erkrankten, welche als Kälber mit dieser Vakzine geimpft worden waren (Anonym 2).

Das Eidgenössische Veterinäramt stellte seit März 1942 die Buck 19-Impfung den Kantonen zur Verfügung und legte die Bestimmungen für die Durchführung der Kälberimpfung gegen den Bang-Abort mit der Vakzine fest (Anonym 2; Bestimmungen für die Durchführung der Kälberimpfung gegen Abortus Bang mit der Vakzine Buck 19). Zuerst wurde festgelegt, dass die Kälber im Alter zwischen vier und acht Monaten zu impfen waren. Später wurde das Höchstalter der zu impfenden Tiere von acht auf 16 Monate angehoben (Anonym 2).

Eine erste Evaluation der Wirksamkeit dieser Buck 19-Vakzine war Ende 1944 möglich. Die meisten Kantone, die die Versuchsimpfung durchgeführt hatten, erzielten gute Resultate. Präzisere Resultate wurden dann 1947 festgehalten (Anonym 2; Kreisschreiben vom 16. Oktober 1947 über die Vakzination "Buck 19"):

- Insgesamt wurden 87 600 Tiere in mehr als 11 087 Beständen geimpft
- Nach der Impfung kam es zu 90% Normalgeburten und zu 3-10% Impfversagern
- Die Impfdurchbrüche kamen in hochgradig verseuchten Beständen oder bei der Impfung trächtiger Tiere vor
- Impfreaktionen waren meistens harmlos
- Die „Non-Return-Rate“ geimpfter Tiere wurde als normal gewertet
- Als günstigstes Alter für die Impfung wurde die Zeit zwischen sechs und 18 Monaten bestimmt
- Der Schutz schien über mehrere Jahre anzudauern.

Der Impfstoff Buck 19 war ein wichtiges, weitverbreitetes Mittel zur Bekämpfung der Rinderbrucellose und zu ihrer Prophylaxe.

Die durch die Impfung erzeugte Immunität war zwar imstande, bei einer folgenden natürlichen Infektion das Verkalben zu verhindern, sie konnte aber nicht das Entstehen latenter Brucelloseherde und die Ausscheidung lebender, infektionstüchtiger Keime unterbinden. Wenn auf das Ziel einer völligen Tilgung hingearbeitet werden sollte, durfte die Impfung nicht überschätzt werden. Ein wesentlicher Nutzen der Impfung lag darin, dass die Rinder soweit geschützt waren, dass sie nicht abortierten, wodurch die massive Verseuchung der anderen Tiere und des Menschen unterblieb.

Die intradermale Inokulation von 0,2 ml oder die intracaudale Inokulation von 1,0 ml Stamm 19 *Brucella abortus* Vakzine erzielten eine vergleichbare Immunität bei Färsen wie die subkutane Inokulation von 5,0 ml Impfstoff (McDiarmid 1950). Später wurde sogar die Möglichkeit der intravaginalen (Kerr 1958) und der aerogenen Impfung beschrieben (Kharissov *et al.* 1965).

Zehn Jahre lang vakzinierte man in den USA sechs Millionen Rinder pro Jahr. Der Einsatz auch dieser Impfung war aber sogar in den USA umstritten (Schilf 1968). Die Impfung mit agglutinierenden Vakzinen war mit anderen Bekämpfungsmassnahmen, z.B. in Frankreich, nicht kompatibel. Diese forderten die Ausmerzungen seropositiver Tiere. Da die Impfung mit der Buck 19 Vakzine die Unterscheidung zwischen infizierten und geimpften Tieren verunmöglichte, wurde gefordert, die Buck 19-Impfung zu verbieten und eine andere, nicht agglutinierende, tote Vakzine einzusetzen (Fiocre 1967).



## Mensch

Eine grosse Anzahl infizierte und abortierende Tiere stand in den 1930er Jahren einer sehr kleinen Zahl von erfassten Brucellosefällen beim Menschen gegenüber. Bei der Analyse der Ursachen dieser Diskrepanz war man auf folgende Faktoren gestossen (Parnas 1966):

- Eine mangelhafte Zusammenarbeit zwischen Gesundheits- und Veterinärwesen
- Eine mangelhafte Zusammenarbeit zwischen der medizinischen und der veterinärmedizinischen Wissenschaft
- Eine Unterschätzung der Bedeutung der Zoonosen
- Ein ungenügend entwickeltes Netz des Gesundheitswesens auf dem Land
- Eine Unterschätzung der Hygiene und des Arbeitsschutzes in der Landwirtschaft, in der Tierzucht und in der landwirtschaftlichen Industrie
- Ungenügende Kenntnisse auf dem Gebiet der Zoonosen bei Ärzten und Tierärzten.

1937 stellte Leon Karwacki den Gesundheitsdienst und die Veterinärmedizin vor folgende Aufgaben: „Die erste Stelle nehmen die Tiererkrankungen ein, Menscheninfektionen sind eine Folge davon. Falls es gelingen würde, diese Plage bei den Tieren zu beherrschen, würden die Menschenbrucellosen zweifellos verschwinden“ (Parnas 1966).

Der Schwerpunkt lag auf einer Verbesserung der Stallhygiene, der persönlichen Hygiene und der gesetzlichen Massnahmen bezüglich vom Tier stammenden Lebensmitteln. Im Vordergrund musste auch die Aufklärung weitester Kreise der Bevölkerung über die Infektionsgefährdung stehen. Hier die Vorschläge, die in den 1960er Jahren gemacht wurden:

### Hygiene der Milch und ihrer Produkte

Die Verhütung der Banginfektion beim Menschen hatte sich in erster Linie auf die Vermeidung der Aufnahme der Erreger mit der Milch zu erstrecken. Eine Erhitzung auf 63°-65°C genüge zur sicheren Abtötung (Poppe 1929). Die Pasteurisierung der Milch vor dem Genuss musste generell gefordert werden. Durch Umstellung auf pasteurisierte Milch konnten weitere Ansteckungen vermieden werden (Löffler 1955). In den Jahren 1950-1953 wurde z.B. im Kanton Zürich systematisch die Milch auf Bang Erreger untersucht (Löffler 1955).

### Hygiene des Fleisches und seiner Produkte

Um jeglichen Kontakt mit dem Fleisch gesunder Tiere zu vermeiden, hätten Tiere mit klinischen Krankheitssymptomen an den Orten geschlachtet werden sollen, an denen sie auch gehalten wurden.

Das von brucelloseinfizierten Tieren stammende Fleisch sollte vor der Abgabe an den Konsumenten gepökelt oder abgekocht werden.

Auch die Rinderhäute sollten für einen Monat vor der Verarbeitung gesalzen werden.

Die lebensmittelhygienische und fleischbeschauliche Beurteilung musste eine dem neuesten Stand der Wissenschaft entsprechende Regelung erfahren (Parnas 1966).

## Persönliche Hygiene

Die in der Tierzucht und –haltung tätigen Personen hätten mit einer Arbeitsschutzkleidung versorgt sein sollen.

Sie mussten die Möglichkeit haben, die Hände mit warmem Wasser und Seife zu waschen und zu desinfizieren.

Eventuelle Verletzungen der Hände mussten sofort versorgt werden.

Das Handmelken hätte man weitgehend durch den Gebrauch von Melkmaschinen ersetzen sollen.

Zur Verhütung von Infektionen über das abortierende Tier hätten geburtshilfliche Vorrichtungen nur durch veterinärmedizinische Fachkräfte vorgenommen werden sollen.

Bei der Beseitigung von abortierten Feten, Nachgeburtsanteilen u.ä. war der direkte Kontakt mit den Händen unbedingt zu vermeiden.

Personen aus brucelloseverseuchten oder verdächtigen Beständen hätten einmal jährlich auf Brucellose untersucht werden sollen (Parnas 1966).

## Schutzimpfung

Nach den bei der bovinen Abortusinfektion gewonnenen Erfahrungen war die Vakzinebehandlung auch beim Menschen mit gutem Erfolg in Dänemark versucht worden (Poppe 1929).

Die Erarbeitung einer Methode der Brucelloseschutzimpfung des Menschen mittels lebenden avirulenten Impfstoffen und ihre Einführung in die medizinische Praxis in der Sowjetunion war ein Verdienst von Sdrodowski und seiner Mitarbeiter. In den 1950er Jahren wurden jährlich zwischen vier und fünf Millionen Menschen gegen Brucellose geimpft. Die Morbidität konnte somit von 1‰ im Jahre 1952 auf 0‰ 13 Jahre später reduziert werden (Alausa 1980a).

Experimente an Meerschweinchen zeigten aber, dass nur die Hälfte der immunisierten Tiere vor einer Infektion geschützt wurden. Dazu verloren 75% der Meerschweinchen die Immunität nach drei bis vier Monaten. Die prophylaktische Impfung durch subkutane Einspritzung von Vakzinen war also wegen ihrer fraglichen Wirkung und sonstiger Gefahren wohl kaum als Allgemeinmethode beim Menschen anzuwenden (Parnas 1966).

## Zusammenarbeit der Human- und Veterinärmedizin

Für eine nötige engere Verbindung der Zusammenarbeit der Humanmedizin mit der Veterinärmedizin auf den Gebieten der Bekämpfung der Brucellose und einer Koordination der planmäßig einzuleitenden Massnahmen war folgendes erforderlich (Parnas 1966):

- Ständige wissenschaftliche Zusammenarbeit
- Austausch von Veröffentlichungen
- Gemeinsame Kurse und Konferenzen
- Vereinheitlichung der Methoden für die serologische Diagnostik, der Produktionsweisen der Seren und Antigene für die serologischen und allergischen Reaktionen u.ä.
- Gemeinsame Tätigkeit auf dem Gebiet der hygienischen Aufklärung
- Alljährliche Bewertung der Brucellosesituation bei Menschen und Tieren
- Gegenseitiger Austausch von Informationen.

#### 3.2.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert?

Was sich nach den initialen Empfehlungen von Nocard in Bezug auf die Prophylaxe und die Bekämpfung der Rinderbrucellose geändert hat, ist im Kapitel 3.2.4.1. aufgeführt. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse wurden umgesetzt, v.a. was die Impfung der Viehbestände betrifft. Auch auf der Seite des Konsumentenschutzes wurden die Massnahmen ständig revidiert und verbessert.

### 3.2.5. Tierseuche

#### 3.2.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?

Tier

Giovanoli schrieb schon 1902 folgendes im Schweizer Archiv für Tierheilkunde:

„Es giebt Krankheiten, die, im ganzen genommen, das Leben der Tiere wenig gefährden und sich insofern nicht mit unseren gefürchteten Viehseuchen vergleichen lassen, aber dadurch, dass sie jährlich, bald da, bald dort, sich einstellen, und den ordnungsgemässigen, regelrechten Betrieb der Tierzucht wesentlich alterieren, tief schädigend in den landwirtschaftlichen Betrieb einschneiden.

Während die Seuchen den Kapitalstock, der im Tierbesitz liegt, gefährden oder vernichten, so vernichten andere die Rente, die wir aus der Viehzucht erwarten, häufig zugleich den Grundstock noch gefährdend. Zu den letzteren gehört das leider so häufige Verwerfen unserer Kühe. Durch den Abortus erleidet unsere Viehzucht oft grössern Schaden als durch eigentliche Seuchen.

Wohl keine der im Seuchengesetz aufgeführten Hornviehkrankheiten richtet so grossen Schaden an, wie der ansteckende Scheidenkatarrh. Es wird darum eine Hauptaufgabe des Tierarztes sein, sich mehr und mehr mit dieser Krankheitsform, welche so sehr die Viehzucht gefährdet, zu befassen und seine Clientele auf dem immer weiter sich ausdehnenden Gebiet der tiermedizinischen Wissenschaft unterrichtet zu halten“ (Giovanoli 1902).

Spätestens nachdem die Verwandtschaft der drei wichtigsten *Brucella*-Arten festgestellt wurde (1918), galt die als Bang'sche Brucellose bezeichnete Krankheit als eine Tierseuche, die überall auf der Welt, wo es grosse Viehbestände gibt, in Erscheinung tritt (Schreiber 1986).

Mensch

Durch die planvolle Forschungsarbeit der militärärztlichen Kommission auf Malta (1904-1906) stand bald einmal fest, dass die Krankheit mit den hohen Fieberwellen und ihren paratyphusähnlichen Begleiterscheinungen nicht auf Malta beschränkt war, sondern im ganzen Mittelmeerraum auftrat. In der Zwischenzeit stellten die Mediziner fest, dass es überall in der Welt endemische Herde der Brucellose gab. Bis nach China, Südafrika, Südamerika und Australien – um nur die wichtigsten Verbreitungsgebiete zu nennen. In Mitteleuropa, auf den britischen Inseln und in Skandinavien trat das Maltafieber allerdings nur sporadisch auf (Schreiber 1986).

### 3.2.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert?

#### Wirtschaftlicher Effekt

„Knötchenseuche und seuchenhaftes Verwerfen sind für unsere Rindviehzucht die schwersten Geisseln. Obwohl für andere Seuchen der materielle Schaden besser statistisch erfasst werden kann, halte ich den Schaden, welchen diese beiden Seuchen unserer Landwirtschaft zufügen, mindestens für ebensogross, wenn nicht grösser als z.B. den durch Maul- und Klauenseuche verursachten. (...) Gerade weil es sich nicht um eine Epizootie handelt, können der kolossale Ausfall an Kälbern und mehr oder weniger wertvoller Nachzucht, Milch, Fleisch (Muttertier und Frucht), der vorzeitige Verlust an männlichen und weiblichen Zuchttieren, die irrationelle Futter- und Konjunkturausnützung, der direkte Zeit-, Arbeits- und Geldverlust usw. statistisch nicht leicht erfasst werden. Der blosse Hinweis auf alle diese Faktoren erhellt aber die grosse Bedeutung der erwähnten Seuchen“ (Bürki 1923).

Der Ausfall von Kälbern (Verkalben, Totgeburten, lebensschwache Kälber), die Störungen des Puerperiums (Nachgeburtverhalten) und die verlängerten Zwischenkalbezeiten sowie die sich daraus und aus der ungenügenden Geburtsvorbereitung, insbesondere der verkalbenden Färsen, ergebenden Milchverluste verhinderten eine stabile und kontinuierliche Produktion und machten die Brucellose zu einer der wirtschaftlich verlustreichsten Krankheiten in der Rinderzucht. In brucellosebefallenen Beständen lag im Durchschnitt die Milchleistung je Tier und Jahr um 300 kg und die Zahl der Kälber je Kuh um 1,2-1,4 niedriger als in brucellosefreien Betrieben, zudem war die Merzungsrate um 10-20% erhöht (Schulz 1975).

Gerade in ärmeren Ländern sind die wirtschaftlichen Verluste wegen Brucellose in der Haustierhaltung heute noch besonders hoch. Sie tragen dazu bei, den Lebensstandard der Bevölkerung zu mindern und das Aufbringen der zur Bekämpfung von Brucellosen erforderlichen Mittel zu erschweren (Dedié 1993).

1931 wurde der Schaden für die Schweiz auf 30 Millionen Franken jährlich errechnet, was wohl zu tief war, in Deutschland auf jährlich 250 Millionen Reichsmark, für die Vereinigten Staaten von Amerika auf jährlich 20-50 Millionen Dollar geschätzt. Die Rinderbrucellose war die wirtschaftlich schädlichste Haustier-Brucellose; in den USA gingen etwa 40% an Kälbern, 20% an Milch sowie 15% an Fleischertrag verloren. In Michigan gingen 1945 222,8 Mio. pounds (1 pound = 453,6 g) kommerzieller Milch wegen Brucellose verloren, soviel wie 557 000 Personen in einem Jahr trinken. Der geschätzte Verlust an Kalbfleisch betrug 1,3 Mio. pounds (Saxer 1945; Wyssmann 1932; Zimmermann 1935).

Totale jährliche wirtschaftliche Verluste in verschiedenen Ländern (Van der Hoeden 1964; Hubbert 1975):

- USA: 100 Mio. Dollar (1947), 87 Mio. Dollar (1949), 40 Mio. Dollar (1957)
- Frankreich: 37 Mia. alte französische Francs (1953)
- Argentinien: 172 Mio. Pesos
- Deutschland: 200-250 Mio. Mark (1946)
- Niederlande: 45 Mio. holländische Gulden (1956)
- Schweiz: 20 Mio. Franken (1945)
- Sowjetunion: da Millionen von Brucellose-Fällen geschätzt wurden, waren die Kosten dementsprechend hoch.

### Zoonotischer Effekt

Der Melitensistyp war schon lange als menschenpathogen bekannt; hingegen tauchten die ersten Mitteilungen über die Möglichkeit des Vorkommens von Banginfektionen bei Menschen erst in den Jahren 1911 bis 1916 aus Amerika auf (Zeller 1931).

Im Jahre 1923 war man sich bewusst, dass erkrankte Tiere den Erreger mit der Milch ausscheiden konnten. Abortusbazillenhaltige Milch war in verschiedener Richtung von Interesse:

- Als Vehikel der Erreger zur Weiterverbreitung und Infektion der gesunden Tiere eines Bestandes
- Als Vehikel zur Übertragung des *Bazillus Bang* auf den Menschen
- In diagnostischer Hinsicht zum Auffinden infizierter Tiere und insbesondere von Bazillenausscheidern.

Aus humanhygienischer Sicht interessierte einerseits die Frage, ob der *Bacillus Bang* für den Menschen pathogen sei und andererseits, ob die Milch bazillenausscheidender Tiere abnorme Beschaffenheit aufweise. Das letztere schien nicht der Fall zu sein. Bezüglich Pathogenität für den Menschen wurden zahlreiche Ansichten geäußert. Klimmer und Haupt z.B. nahmen an, dass der *Bazillus* als Erreger von Fehlgeburten beim Menschen und von Säuglingsruhr in Betracht komme. Einwandfreie Beweise für diese Ansicht standen aber aus.

Der *Bazillus Bang* weckte neues Interesse als feststand, dass er mit dem Erreger des Maltafiebers sehr grosse Ähnlichkeit hatte und weder morphologisch noch biochemisch zu unterscheiden war (Pfenninger 1923). Amerikanische Autoren bejahten die Frage nach einer möglichen Pathogenität des *Bazillus abortus Bang* für den Menschen. Andere Forscher wiesen darauf hin, dass der Abortuserreger erst durch die Anpassung an den Körper der Ziege seine Pathogenität für den Menschen erlangte (Wyssmann 1926).

Es war eine dringende Aufgabe, den Umfang derartiger Erkrankungen des Menschen anhand serologischer und kultureller Untersuchungen zu ermitteln. In erster Linie war festzustellen, ob Kinder in nennenswertem Umfang nach Genuss von roher, infizierter Milch erkranken konnten. Bis auf weiteres durfte in Deutschland Milch aus abortusinfizierten Beständen nicht unter der Bezeichnung Säuglingsmilch, Vorzugsmilch und ähnlicher Namen abgegeben werden, da nach den damaligen Erkenntnissen der durch diese Bezeichnungen angepriesene gefahrlose Rohgenuss nicht mehr gewährleistet werden konnte (Anonym 1929).

Es wurden mehrere Fälle von Bang'scher Infektion bei Tierärzten oder bei Personen publiziert, die direkten Kontakt mit Rindvieh hatten. Diese Mitteilungen, namentlich aus den Vereinigten Staaten und aus Dänemark, zeigten, dass der Erreger für den Menschen doch nicht so harmlos war, wie früher angenommen wurde (Poppe 1929).

#### 3.2.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt?

Der Anzeigepflicht für Abortus Bang wurde in der Schweiz 1935 vorgeschlagen (Anonym 1; Protokoll der Abortuskommissionsitzung der GST, 23.4.1935).

Mit den Bundesratsbeschlüssen in den Jahren 1935 und 1941 waren die gesetzlichen Grundlagen für eine Bekämpfung der Krankheit in der Schweiz geschaffen, auch wenn die Brucellose der Rinder bis am 15. Dezember 1967 noch nicht explizit in das Gesetz und in die Tierseuchenverordnung aufgenommen war.

Gemäss TSV wird der Milchkuhbestand gesamtschweizerisch stichprobenweise mittels Milch- bzw. Blutserologie (ELISA) überwacht. Neben Stichprobenuntersuchungen wird die Rinderbrucellose im Fall von wiederholten Abortusfällen in einem Bestand und von Abortfällen bei Händlern oder auf der Alp auch bakteriologisch untersucht. Ausserdem wird jeder Tierimport im Verlauf einer Quarantäne auf Brucellose untersucht.

### 3.2.6. Ursache

#### 3.2.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen?

Die ersten Mitteilungen über das seuchenhafte Verwerfen stammen aus Schweden und aus dem Jahr 1860. Als Ursache wurden damals wie in anderen Ländern, unter anderem auch in der Schweiz, die verschiedensten Faktoren genannt, z.B. kaltes Wasser, Senf, stinkende Gase, zu kräftige Fütterung, verdorbenes Futter, Schreck, usw., also Umstände, die auch noch lange im 20. Jahrhundert von vielen Laien als wichtig angesehen wurden (Anonym 1884; Frei 1933).

Der infektiöse Charakter der Brucellose wurde erstmals in den 1870er Jahren erkannt und in den folgenden Jahren mehrmals bestätigt (Blancou 2003). Bevor Bang den Erreger identifizieren konnte, wurde der sogenannte infektiöse Scheidenkatarrh als zuständig für häufig vorkommende Aborte gemacht. Seine eigenen Beobachtungen um 1912 erweckten in Stazzi den Verdacht, dass die Abortusfälle nicht in ursächlichem Zusammenhang mit dem ansteckenden Scheidenkatarrh standen, sondern ihre Entstehung der Ansteckung durch den Bang'schen Bazillus verdankten. Er konnte diese Vermutung mittels zahlreicher Untersuchungen bestätigen. Die meisten Fälle von seuchenhaftem Verwerfen verdankten ihre Entstehung tatsächlich der Infektion durch den Bang'schen Bazillus und waren nicht vom ansteckenden Scheidenkatarrh abhängig (Giovanoli 1912). Zwick sagte dann, dass es keine Beziehungen zwischen diesen beiden Erkrankungen gäbe. Der infektiöse Scheidenkatarrh und der Abortus konnten nebeneinander, ohne sich gegenseitig zu beeinflussen, in demselben Stall vorkommen (Zwick 1914).

Nocard teilte 1886 und 1888 mit, einen im Fetus, im Fruchtwasser und in den Cotyledonen enthaltenen Mikroorganismus vorgefunden zu haben. 1890 konnte auch Bassi zwei Erreger aus fetalem und plazentalem Gewebe rein züchten. Nocard ging davon aus, dass es sich um eine mikrobische Erkrankung des Fetus und seiner Hüllen handelte, die das Muttertier nicht betreffe. Galtier, Pincius und Ory glaubten umgekehrt, dass das Verwerfen eine Folge einer allgemeinen Infektion des Muttertieres sei, welches die Krankheit auf den Fetus übertrage. Die endgültige Erkennung des Erregers der Rinderbrucellose gelang Bang und Stribolt 1897 (Anonym 1893; Anonym 1890; Löffler 1955).

Zwick vertrat die Ansicht, dass alle Abortusfälle beim Rind, gleichgültig ob sie epizootisch, enzootisch oder sporadisch auftreten, so lange als infektiös anzusehen waren, als nicht das Gegenteil bewiesen war (Wyssmann 1912).

Englische, amerikanische und dänische Forscher hatten um 1920 bewiesen, dass das ansteckende Verkalben nicht immer durch den Bang'schen Abortusbazillus, sondern zu einem Teil auch durch *Spirillen* (Anmerkung: ev. Leptospiren) erzeugt wurde. Weitere Forschungen beschäftigten sich in dieser Zeit mit der Suche nach der Ätiologie der Brucellose (Anonym 1923c). Miessner berichtete in der dritten Tagung der Fachtierärzte zur Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten, dass andere Bazillen als der Bang'sche als Ursache des infektiösen Aborts nur eine ganz untergeordnete Rolle zu spielen schienen. Da trotz der Isolierung anderer Erreger das Serum der Tiere den Bang'sche Bazillus hoch agglutinieren konnte, ging er davon aus, dass es sich bei den gelegentlichen Befunden von *Paratyphus*, *Spirillen*, *Coli*, usw. beim Abortus des Rindes nur um sekundäre Infektionen handelte (Gräub 1926b).

Wille schrieb 1936: „Was zunächst das bakterielle Geschehen betrifft, so gibt es bekanntlich zwei Thesen: a) die streng bakteriologische, b) die bedingt bakteriologische. Erstere erklärt die Bang-Bakterien für die eigentliche Ursache der Verkalbeseuche und erblickt in dieser eine selbständige und einheitliche Seuche. Auch die letztere erklärt, dass es ein seuchenhaftes Verkalben ohne Bang-Bakterien ebensowenig gibt, wie z.B. eine Tuberkulose ohne Tuberkelbazillen; die Bakterien allein rufen im Körper aber nicht das Verkalben hervor, es müssen „Hilfsursachen“ hinzutreten, die umweltbedingt und erbbedingt sind. Die Umwelteinflüsse entstammen vor allem der Ernährung und der Haltung des Tieres“ (Wille 1936a). Er betrachtete die Verkalbeseuche nicht als eine Infektionskrankheit, sondern als eine tierzüchterisch bedingte, durch Störungen im Blutkreislauf verursachte fetale Asphyxie mit bakterieller Schlusszene (Wille 1936b).

Ende dreissiger Jahren war mithin klar, dass in vielen Fällen beim Auftreten von Abortus Bang noch andere Umstände und Einflüsse als das Bakterium allein mitspielten. Andererseits stand aber fest, dass ohne Erreger kein dadurch bedingter Abortus auftritt (Flückiger 1955a).

### 3.2.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt?

Wegen ihrer Ähnlichkeit wurden die drei Erreger (beim Schaf, beim Rind und beim Schwein) unter den Brucellen vereint. Huddleson (1921-1929) fand aber heraus, dass gewisse Unterschiede zwischen den drei Varianten bestanden und dass man diese mittels der Agglutinationsreaktion differenzieren konnte. Auf dieser Grundlage wurden drei Varianten der Gattung *Brucella brucei* unterschieden (Löffler 1955): *melitensis* (Ziegen und Schafe), *bovis* (Rinder) und *suis* (Schweine).

Die Unterscheidung der drei Typen war schwierig. Die Versuche der Typendifferenzierung mit Hilfe von Farbnährböden (mit Malachitgrün, Fuchsin, Thionin und Methylviolett), mit Hilfe des Malachit-Ei-Nährbodens nach Petragani und mit Hilfe serologischer Untersuchungen führten bis 1940 zu keinem grösseren Erfolg. Die sichersten Anhaltspunkte ergaben die morphologische Untersuchung, die Wachstumseigenschaften in Bouillon und das Verhalten dem Sauerstoff gegenüber (Saxer 1940).

Die praktische Bedeutung verschiedener Erregerstudien, die Ende 1940er, Anfang 1950er Jahre durchgeführt wurden, lag einmal darin, dass sie die Verschiedenheiten der Pathogenität und Antigenität auch innerhalb der drei Haupttypen erklärten, zum anderen in der Möglichkeit, die eine oder andere Variante zu Immunisierungszwecken verwenden zu können (Löffler 1955).

1951 beschrieb Huddleson z.B. 18 kulturell unterscheidbare Varianten von *Brucella abortus*, 34 von *Brucella suis* und 19 von *Brucella melitensis*, die sich in der Morphologie der Kolonien (Rough-, Smooth-Form), in den physikalischen Eigenschaften der Zellen, in der Agglutinabilität, in der Agglutininproduktion und in der Virulenz unterschieden (Löffler 1955).

Die Ergebnisse der Serologie, der Kultur, des biochemischen Verhaltens und des verschiedenartigen Infektionsablaufes der Brucellentypen am Meerschweinchen zeigten eindeutig, dass man mit der Anwendung einer einzigen Untersuchungsform keine eindeutige Typenbestimmung erreichen konnte. Die vergleichende Wertung war für die Typendifferenzierung der beste Weg zu einem brauchbaren Ergebnis (Godglück 1953).

### 3.2.7. Übertragungswege

Tier

Übertragungswege

Venerisch und alimentär

Seit dem Erkennen des infektiösen Aborts durch Bang waren die Ansichten über die Art seiner Infektion und die Verschleppung geteilt. Bang selbst, der ursprünglich als Hauptinfektionsquelle den Zuchtstier annahm, war später der Ansicht, dass auch der Infektion *per os* grosse Bedeutung zukomme. Englische Forscher waren auch dieser Meinung. Die Ansicht, dass der Erreger vom Stallboden, von der infizierten Jauche oder Streue aus in die Genitalwege eindringe oder aber, dass er durch die Hände des Wärters, durch Putzzeug und dergleichen übertragen werden könne, war 1912 nicht mehr glaubhaft. Durch Untersuchungen wurde festgestellt, dass Bakterien, die zufällig in das Scheideninnere gelangten, schnell wieder eliminiert wurden (Wyss 1912).



Jedenfalls schien 1924 aus verschiedenen Beobachtungen hervorzugehen, dass die Infektion durch den Zuchtstier anlässlich des Deckaktes die Hauptrolle spielte (sei es als Ausscheider, sei es als mechanischer Überträger), während die Infektion *per os* eine ineffiziente war (Ludwig 1924a).

Schroeder und Gminder waren aber nicht dieser Meinung und stellten fest, dass Bullen nicht Seuchenträger und –verbreiter waren, und dass die Kühe nicht durch die Scheide angesteckt wurden. Der Verdauungstrakt war für sie die Haupteintrittspforte (Anonym 1923b; Wyssmann 1924).

Nach dem 2. Weltkrieg einigte man sich auf die drei folgende theoretischen Infektionswege (Löffler 1955):

- Germinal (während des Deckaktes): wurde als unwahrscheinlich taxiert (Van der Hoeden 1964; Faulkner 1968)
- Intrauterin (transplazentar): es kommt nicht zu einer eigentlichen Infektionskrankheit des Fetus, sondern zum Abort
- Postuterin (nach der Geburt, *per os*): dieser Möglichkeit kam die grösste Bedeutung für die Infektion zu.

Andere

Später wurde dann festgestellt, dass eine konjunktivale, eine aerogene (Staub, Aerosole) und selten auch eine perkutane (Insekten-) Übertragung möglich war (Dedié 1993).

Ausscheidung

Untersuchungen der Exkrete und Sekrete von Tieren und Menschen ergaben, dass darin *Brucellen* in zum Teil beträchtlicher Menge vorkommen können.

Milch

Viele Autoren gaben der Überzeugung von der Unschädlichkeit für das Kalb Ausdruck unter Hinweis auf die grössere Affinität des Abortusbazillus für den trächtigen Uterus als für den jugendlichen, nichtträchtigen Fortpflanzungsapparat. Nach einem Versuch von Carpenter zeigte sich, dass tatsächlich die Abortusbazillen ziemlich rasch aus dem Organismus des Kalbes verschwanden (Frei 1925).

Geburtssekrete

Mit der Ausscheidung des Fruchtwassers, des Kalbes und der Fruchthüllen gelangen enorme Mengen von Bakterien nach aussen, auf den Stallboden, in die Streue, auf das Futter und in das Wasser und gefährden damit die Nachbartiere (Wyssmann 1932).

## Verbreitung

Wyssmann schrieb 1932: „(...) Verwirft z.B. eine Kuh an dem obersten Ende der Jaucherinne, so ist die Gefahr für die Verbreitung im Stall besonders gross, denn nun fließen alle diese Ausflüsse vor, während und nach der Geburt die Rinne hinunter, besudeln die Schwänze der Kühe beim Liegen und diese wiederum besorgen durch ihre peitschenden Bewegungen erst recht die Verbreitung des Ansteckungsstoffes im ganzen Stall. Aber auch durch die Schuhe, Kleider und Hände der Melker ist eine Verschleppung des Ansteckungsstoffes in die Tenne oder auf die Futterbühne usw. leicht möglich. Ferner können die von angesteckten Kühen stammenden Kälber durch ihren Kot die Streue infizieren“ (Wyssmann 1932).

In der Tat sind die Keime in der Aussenwelt für verschieden lange Perioden lebensfähig und bleiben somit infektiös (Tab. 27).

Tabelle 27: Die verschiedenen Überlebenszeiten von *Brucella* in verschiedenen Milieus

Milieu	Überlebenszeit
Erboden	Bis zu 73 d
Gewässer	Länger als 73 d
In Fruchthüllen eingepackt, bei feuchter, kühler Witterung, ohne Sonneneinstrahlung	4 Monate
Feuchter Kot	Bis 75 d
Gülle, 22°C	25 d
Gülle, 7°C	40 d
Trockener Kot oder gepackter Dung	Nur kurze Zeit
Gekühlte Milch oder Organe geschlachteter Tiere	Mehrere Wochen
Pasteurisierte Lebensmittel	Werden mit Sicherheit abgetötet

(Quelle: Schulz 1975)

## Arthropoden

Die Möglichkeit der Übertragung von *Brucellen* durch Insekten war als gegeben anzusehen, und damit war eventuell das sprunghafte Übergehen der Abortseuchen auf isolierte und räumlich entfernte Rinderherden erklärt (Löffler 1955).

Wellmann (1950-1951) gelang es, *Brucella abortus*, *Brucella suis* und *Brucella melitensis* auf Meerschweinchen, Schweine, Ziegen und Kühe mittels stechender Mücken zu übertragen, die ihrerseits an kontaminiertem bovinem Fetalgewebe oder Milch infiziert wurden (Van der Hoeden 1964; Wellmann 1950, 1951, 1952). Tovar (1947) fand *Brucella abortus* in Rinderzecken (Van der Hoeden 1964).

## Mensch

Erkrankte Personen konnten die *Brucellen* mit dem Urin ausscheiden und so das Lebensmilieu der Rinder infizieren (Parnas 1966).

Eine passive Übertragung des Erregers durch Personen (Melker, Tierarzt, Besamungstechniker) war ebenfalls möglich (Schulz 1975).

## Andere

Obwohl die Übertragung mittels belebter und unbelebter Zwischenträger selten war, kamen auch andere Vektoren in Frage. So z. B. die Ratten (Dedié 1993; Fiocre 1967).

Verschiedene nicht-bovine Spezies wurden als Wirt für *Brucella abortus* untersucht. Infektionen bei diesen Tieren waren nicht üblich und klinische Symptome waren selten. Es scheint, dass Rinder selber die Quelle für die Infektionen waren. Die umgekehrte Situation, dass Rinder von anderen Tieren infiziert werden, war selten (Nicoletti 1980).

## Mensch

Der Mensch ist in der Tierkette der Brucellose nur ein Nebewirt, bei dem diese Zoonose praktisch ohne interhumane Übertragung zum Erlöschen kommt (Löffler 1955).

In den Jahren 1930-1932 waren 94% der dänischen Tierärzte serologisch positiv. In Polen waren 1960 47,9% der Tierärzte positiv, in den USA 1949 25,6%. In der Schweiz musste man 1951 annehmen, dass über 80% der Tierärzte in einer Grosstierpraxis persönlich von einer Banginfektion betroffen waren.

Das *Erythema brucellum* wurde in den 1950er Jahren in 171 von 796 dänischen, in 186 von 449 holländischen und in 86 von 166 schweizerischen Tierärzten festgestellt. Eine viel kleinere Anzahl erkrankte an der generalisierten Form. Von allen Brucellose-Fällen bei Tierärzten waren 74% mit manueller Lösung von Nachgeburten bei Kühen und 15% mit anderen geburtshilflichen Behandlungen assoziiert. In 89% der Fälle waren Rinder die Quelle der Infektion, während nur in 8% die Ziegen die Quelle darstellten (Battelli 1959; Hofmann 1951; Löffler 1955; Van der Hoeden 1964; Hubbert 1975).

## Übertragungswege

### Alimentär

Die alimentäre Ansteckung des Menschen erfolgt meist durch Milchprodukte (rohe Milch, Rahm, Yoghurt, Kephir, Butter, Frischkäse oder Glace). Weiter kommt die mit Bangbakterien behaftete Muskulatur, jedoch nur bei Genuss im rohen Zustand, in Betracht (Albrecht 1936c).

Auch Gemüse, Früchte, Erde und Wasser können *Brucellen* enthalten, wobei sie sich bei günstigen Verhältnissen zum Teil viele Wochen und Monate dort halten können (Löffler 1955)

### Kutan

Die Gefahr einer Ansteckung beim Umgang beispielsweise mit den Eutern und Geschlechtsorganen infizierter Rinder war im Vergleich zur alimentären Infektion ungleich grösser (Albrecht 1936c).

Das Erkrankungsrisiko durch *Brucella abortus* bei Tierärzten betrug früher in Deutschland 17%, in den USA 13% (klinische Symptome); Serumtiter und Hautexanthem am Arm waren aber weit häufiger. So auch in einigen italienischen Provinzen, wo etwa 20% der registrierten Tierärzte an einer klinischen Form der Brucellose litten. In 89,2% dieser Fälle, infizierten sich die Tierärzte an Rindern (Battelli 1959).

Nicht selten entstand eine solche *Brucella*-Infektion bei akzidenteller Verletzung der Haut mit der Impfnadel oder mit Glassplittern von Impfstoffampullen bei der Vakzinierung mit lebenden Impfstoffen (Van der Hoeden 1964; Hubbert 1975).

Auch während der Arbeit mit *Brucella*-Kulturen im Labor kam es zu Infektionen (Hubbert 1975). Gerade solche Infektionen kamen häufiger als Infektionen mit anderen Erregern vor. Dies liess vermuten, dass eine besondere Sensibilität der Menschen den *Brucellen* gegenüber bestand, und dass sehr wenige Bakterien schon genügten, um einen Menschen zu infizieren (Roux 1979).

Tierärzte in der Schweiz zahlten daher als Risikogruppe bis 1990 höhere Krankenkassenprämien.

#### Andere

Bei exponierten Personen konnten selten muköse (auch über eingeatmeten Staub) oder konjunktivale (Spritzen von Impfstoff in die Augen) Kontaktinfektionen vorkommen (Albrecht 1936c; Van der Hoeden 1964; Hubbert 1975).

#### Verbreitung

Wenn die Infektion zwischen den Menschen überhaupt übertragen wird, dann sehr selten (Roux 1979).

### 3.2.8. Epidemiologie

#### 3.2.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen?

Die Infektiosität des Geschehens beim Verwerfen konnte durch mehrere Autoren bestätigt werden (Blancou 2003).

Franck (1876), Lehnert (1878), Brauel (1880) und Woodhead (1886) konnten einen Abort bei Kühen hervorrufen, in deren Vagina Scheidensekret abortierender Kühe übertragen wurde (Blancou 2003; Parnas 1966; Van der Hoeden 1964).

Der Erreger selber wurde erst durch Bang und Stribolt 1897 identifiziert. Ihnen gelang es, das *Bacterium abortus infectiosi* in Reinkultur zu züchten. Eine Übertragung solcher Reinkulturen auf gesunde tragende Kühe löste erneut einen Abort aus und den Erreger konnte man in der Nachgeburt wieder isolieren (Blancou 2003; Godglück 1953; Van der Hoeden 1964).

### 3.2.8.2. Welche Statistik wurde angewendet?

Die heutige Statistik war bei der Brucellosebekämpfung im 19. Jahrhundert nicht bekannt und die fehlenden Mittel erlaubten nur ganz einfache Berechnungen. Signifikanzberechnungen fehlten in der Regel.

Trotzdem wurden in verschiedenen Studien mehrere Faktoren berücksichtigt, die in Zusammenhang mit der Krankheit von Interesse sein konnten.

So wurden z.B. beim Rind Alter, Geschlecht, Inkubationszeit, Trächtigkeitsdauer, Krankheitsdauer, Bestandesgrösse und –dichte, Topographie und Verkehr sowie Reservoir (Wildwirbeltiere, Zecken und Insekten) untersucht und analysiert.

Gleichermassen wurden auch bei der Menschenbrucellose „Rasse“, Alter, Geschlecht, Jahreszeit und Klima, Beruf, Inkubationszeit und Krankheitsdauer studiert.

Dementsprechend wurden auch verschiedene Assoziationen gemacht, sei es bei den Tieren wie auch beim Menschen. Hier werden nur einige interessante Erkenntnisse aufgeführt.

Die Infektion der Rindviehherden ging nicht mit ihrer Dichte parallel, sondern es waren besondere Verhältnisse, die eine Rolle spielten (Tab. 28).

Das Wasser spielte als Träger und Verschlepper des Ansteckungsstoffes eine besonders grosse Rolle. Das wurde auf Grund der Verteilung der infizierten Grundstücke belegt (Löffler 1955).

Tabelle 28: Infizierte Grundstücke je nach Lage bezüglich Topographie und Verkehr

Grundstück	Infizierte Grundstücke
Isoliert	1,3%
An Landstrasse und Eisenbahn gelegen	1,4%
Nur an Wasserstrassen gelegen	15,4%
An Landstrasse, Eisenbahn und Wasserstrasse gelegen	36,6%

(Quelle: Löffler 1955)

Interessant war, dass Wildwirbeltiere (Säuger, Vögel, Reptilien, Amphibien und sogar Fische), sowie 14 Zecken- und 4 Insektenarten spontane Träger von *Brucella* darstellten und eine *Brucella*-Infektion im Experiment durchmachen konnten (Van der Hoeden 1964).

Am meisten erkrankten Menschen im Alter von 30 bis 40 Jahren. Auffallend war die Tatsache, dass Säuglinge und Kleinkinder nur sehr selten an Brucellose erkrankten, obwohl sie gerade das grösste Kontingent der Milchtrinker darstellten. Brucellose, v.a. wenn durch die Spezies *abortus* verursacht, wurde selten bei Kindern gefunden, die jünger als 15 Jahre waren und sehr selten bei Kindern unter 5 Jahren (Löffler 1955; Van der Hoeden 1964; Hubbert 1975).

Der deutliche Gipfel der Erkrankungen im Frühling und Sommer war mit den um diese Zeit häufigen Geburten in Zusammenhang zu bringen. Dass Männer häufiger betroffen waren als Frauen, konnte man auch mit ihrer grösseren Vieh-Exposition assoziieren.

Die meisten Fälle verteilten sich auf landwirtschaftliche und lebensmittelexponierte Berufe wie Koch, Hausfrauen (Stadt), Tierarzt, Metzger usw.

### 3.2.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Sehr wenige Länder konnten der Krankheit entgehen und die, die frei von Brucellose schienen, waren nicht nur diejenigen, welche eine strikte und gut geführte Bekämpfung anwendeten. Fehlende Brucellose konnte auch bedeuten, dass diese Erkrankung nicht untersucht wurde.

Trotz zahlreicher Vereinheitlichungen waren die gesetzlichen Bestimmungen für die Bekämpfung der Brucellose von Land zu Land verschieden. Die prophylaktischen Massnahmen schienen bei internationalen Abkommen oft schlecht koordiniert und untauglich zu sein (Roux 1979).

Die ersten Staaten, die sich gegen die Brucellose einsetzten, waren 1934 Norwegen, Schweden, die USA und 1938 Finnland (Alausa 1980a).

Auch in der Schweiz war man sich schon früh über die Wichtigkeit der Brucellose bewusst. In den 1920er Jahren gab es zwischen GST, BVET und Zuchtgenossenschaften eine rege Korrespondenz. Es wurde verlangt, dass das seuchenhafte Verkälben besser als bis anhin bekämpft werde (Anonym 1). Nach Anfrage des Amtes entschied der Bundesrat, einen Kredit für die Durchführung von Untersuchungen zu genehmigen. Die Kantonstierärzte wurden eingeladen, Proben zu sammeln und untersuchen zu lassen (Anonym 1).

Im Jahre 1925 wurde auf Antrag von Weissenrieder durch die GST eine sogenannte Abortuskommission eingesetzt mit der Aufgabe, Untersuchungen über die Ausbreitung und die Ursachen des seuchenhaften Verwerfens anzustellen (Flückiger 1935). Diese berichtete 1931 über die Arbeiten, die in den Jahren 1926-1930 mit der vom Eidgenössischen Volkswirtschaftsdepartement bewilligten Subvention durchgeführt wurden (Frei 1931). Trotz aller Bemühungen wurde ein Jahr später der jährliche Beitrag des BVET an die Abortuskommission nicht erneuert.

Am 9. Juli 1932 beschloss der schweizerische Bundesrat, den Kantonen bis auf weiteres einen Beitrag von vierzig Prozent der Ausgaben zu vergüten, die ihnen aus den mit der Bekämpfung des infektiösen Rinderabortus Bang verbundenen diagnostischen Untersuchungen und therapeutischen Behandlungen von Tieren entstanden. Damit griff der Staat zum ersten Mal in die Bekämpfung der Seuche ein (Flückiger 1935).

Nach dem Carnat-Antrag 1935, beschloss der Bundesrat, die Bekämpfung des Rinderabortus Bang zu organisieren (Anonym 1; Bundesratsbeschluss über vorläufige Massnahmen zur Bekämpfung des Rinderabortus Bang und des gelben Galtes der Milchkühe, vom 6. August 1935).

„Art. 1. Der Bund organisiert versuchsweise die Bekämpfung des Rinderabortus Bang und des gelben Galtes der Milchkühe. Er bedient sich zu diesem Zwecke der Mitwirkung der kantonalen Organe der Tierseuchenpolizei.

Art. 3. An die Kosten, die den Kantonen (...) erwachsen, leistet der Bund folgende Beiträge:

1. bis 50% der Auslagen für die diagnostische Untersuchung (...)

2. bis 80% des Verkehrswertes der zum Zwecke der Sanierung aus Beständen auszumerkenden Tiere, (...)

Art. 6. Dieser Beschluss tritt am 15. September 1935 in Kraft und gilt bis zum 31. Dezember 1937. Mit dem Inkrafttreten dieses Beschlusses wird der Bundesratsbeschluss vom 9. Juli 1932 über die Leistung von Beiträgen an die Bekämpfung des infektiösen Rinderabortus Bang aufgehoben“ (Flückiger 1935).

Daraufhin erliess das Eidgenössische Volkswirtschaftsdepartement die Vorschriften über die Bekämpfung des Brucellose (Anonym 1; Vorschriften über die Bekämpfung des Rinderabortus Bang).

„Art. 1. Viehbesitzer, die sich dem Bekämpfungsverfahren gegen den Rinderabortus Bang anzuschliessen wünschen, haben sich beim zuständigen Kantonstierarzt anzumelden. (...)

Art. 2. (...) sind alle über ein Jahr alten Tiere des Rindergeschlechts serologisch auf Abortus Bang zu untersuchen. (...) innerhalb eines Zeitabschnittes von zirka vier Wochen zwei Untersuchungen durchzuführen. Im Verlaufe des ersten Jahres ist eine dritte Untersuchung vorzunehmen. Später hat die Untersuchung jährlich einmal zu erfolgen. (...)

Art. 4. Die Verimpfung von lebenden oder abgetöteten Abortuskulturen und von Vakzinen ist verboten.

Art. 5. Banginfizierte Tiere sind von den gesunden getrennt zu halten. (...) In jedem Falle sind die banginfizierten Tiere am untern Ende der Abflussrinne aufzustellen. Die Trennung ist auch beim Weidgang zu beobachten; im besondern ist die gemeinsame Sömmierung von abortusfreien und abortusinfizierten Tieren auf der gleichen Weide verboten.

Art. 8. (...) Wenn in einem Betrieb bloss eine verhältnismässig kleine Anzahl Tiere sich als banginfiziert erweist, ist die Sanierung durch sofortiges Ausmerzen aller dieser Tiere durchzuführen. (...)

Art. 10. In die dem Bekämpfungsverfahren angeschlossenen Bestände dürfen nur solche Tiere dauernd oder vorübergehend eingestellt werden, (...) die vorher serologisch untersucht und als bangfrei befunden worden sind. (...)

Art. 12. Die auf Grund dieser Vorschriften zur Abschachtung gelangenden Tiere werden durch die Kantone vorläufig bis zu 80% ihres Verkehrswertes entschädigt, (...). Das Veterinäramt vergütet den Kantonen die daherigen Auslagen. (...)

Art. 13. Die Kosten für die diagnostischen Untersuchungen der dem Verfahren unterstellten Tierbestände sind von den Kantonen zu übernehmen. (...) Das eidgenössische Veterinäramt vergütet den Kantonen vorläufig 50% ihrer effektiven daherigen Auslagen“ (Flückiger 1935).

Das Eidgenössische Veterinäramt erliess in der Folge die Instruktionen über die Bekämpfung der Rinderbrucellose.

„(...) Blutproben sind nach der Agglutinations- oder der Komplementbindungsmethode oder nach beiden zusammen zu untersuchen. Ein Agglutinationstiter von 1:40 oder 1:50 ist als verdächtige, ein solcher von 1:80 oder 1:100 als positive Reaktion zu betrachten. Die Reaktion gilt bei der Komplementbindung als positiv, wenn mit 0,1 oder 0,05 ccm Serum sich keine oder bloss ganz geringe Haemolyse einstellt. (...)

Die serologische Untersuchung der Milch dient zur Orientierung über allfällige Bazillenausscheider und als Ergänzung des Blutbefundes.

(...) Trächtige Tiere sind kurz vor dem Abkalben oder, wenn sich Anzeichen von Verwerfen bemerkbar machen, in den Absonderungsstall zu verbringen. (...) Eihäute und abortierte Früchte sind in jedem Fall zu verbrennen (...)

Die Ställe, in denen sich banginfizierte Tiere befinden, müssen (...) mindestens zweimal jährlich gründlich gereinigt und desinfiziert werden, (...) nach jeder Benützung des Absonderungsstalles muss eine gründliche Reinigung und Desinfektion des Stalles, (...) vorgenommen werden“ (Flückiger 1935).

Am 29. Dezember 1941 beschloss der Bundesrat, keine Beiträge an der Schlachtung bangkranker Tiere mehr zu leisten, weil solche in diesem Zeitpunkt auf dem Markt guten Absatz fanden. Dafür wurden nicht nur die für die Kontrolle anfallenden Kosten der am Verfahren angeschlossenen Bestände, sondern bis zu 50% der Kosten sämtlicher Untersuchungen übernommen (Flückiger 1942).

Basierend darauf folgten durch das Veterinäramt dann im Februar 1942 die Entwürfe für die neuen Vorschriften und die Instruktionen über die Bekämpfung des Rinderaborts (Anonym 2; Vorschriften über die Bekämpfung des Rinderabortus Bang, Instruktionen über die Bekämpfung des Rinderabortus Bang).

Auf das Inkrafttreten des Milchbeschlusses am 1. Januar 1954 hin erliess der Bundesrat am 23. Dezember 1953 einen weiteren Beschluss über die Bekämpfung des Rinderbrucellose. Die in den Verkehr gelangende Konsummilch musste in vermehrtem Masse auf ihre gesundheitlichen Eigenschaften untersucht werden.

Zu diesem Beschluss erliess das Eidgenössische Volkswirtschaftsdepartement am 20. Juli 1954 zunächst die Ausführungsbestimmungen. Am 13. August 1954 erliess das BVET seinerseits die technischen Weisungen. Von zentraler Bedeutung waren die diagnostischen Verfahren, welche in den Erlassen festgelegt waren: Blut- und Milchserologie, Milchkultur und bakterioskopische Untersuchung der Nachgeburt in den infizierten Beständen. Bangbakterien ausscheidende Tiere wurden ausgemerzt (Tab. 29).

Tabelle 29: Anzahl ausgemerzte, Bakterien ausscheidende Tiere anhand der Milchuntersuchung

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl</b>
1954	839
1955	3128
1956*	2783

\* Im ersten und zweiten Quartal  
(Quelle: Flückiger 1956)

Es wurde aber bald erkannt, dass mit diesem Verfahren allein, das hauptsächlich auf milchhygienischen Massnahmen beruhte, die Abortusseuche nicht überall zum Verschwinden gebracht werden konnte (Tiere, die noch nicht in der Laktation waren, trockenstehende Kühe, usw.). Im weiteren hatte sich gezeigt, dass für die wirksame Bekämpfung des Rinderabortus Bang die Absonderung und Abschlachtung einzig von bakterienausscheidenden Tieren nicht genügte. Am 9. November 1956 fasste der Bundesrat einen neuen Beschluss, in dem die nötigen Änderungen enthalten waren (Flückiger 1956).



### 3.2.10. Evaluation

#### 3.2.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt?

1932 schrieb Wyssmann bezüglich angewandter Bekämpfungsmassnahmen in der Schweiz (Wyssmann 1932):

„Alle diese Bemühungen haben bisher nicht zu einem voll befriedigenden Ergebnis geführt. Es darf aber dabei nicht vergessen werden, dass der Kampf gegen die in Frage stehende Geissel der Rinderzucht noch verhältnismässig sehr jungen Datums ist und dass viele grundlegende Voraussetzungen für eine wirksame Bekämpfung noch viel zu wenig in unser Volk gedrungen sind. Es nützt nichts zu klagen, wenn dabei die elementarsten Anforderungen, die an eine wirksame Bekämpfung gestellt werden müssen, vielfach missachtet oder aus Unkenntnis und Vorurteilen aller Art nicht ausgeführt werden. Zweifellos bleibt auch für die Wissenschaft noch sehr viel zu tun übrig. (...)“

„Es ist unverständlich und bedauerlich, dass die seit vielen Jahren aus Fachkreisen aller Länder erhobene Forderung der Einrichtung besonderer Abkalbeställe, oder wie man sie nennen will, bisher so wenig Gehör gefunden hat. (...) Es beweist uns dies mit aller Deutlichkeit, dass eine zuverlässige Durchführung hygienischer Massnahmen in der Praxis auch anderwärts sehr schwierig ist. Im weiteren sind Massnahmen nötig zum Schutze gegen die Einschleppung der Seuche. Immer und immer wieder müssen wir feststellen, dass in dieser Richtung viel zu wenig geschieht. (...) Im übrigen muss auch die Auswahl der Zuchtstiere eine strengere sein als bisher. (...) All diese Forderungen erscheinen theoretisch sehr einfach, doch stösst ihre Durchführung in der Praxis auf die allergrössten Schwierigkeiten.“

Zur Impfung schrieb er: „Vorläufig lässt sich soviel sagen, dass die Verimpfung lebender Kulturen zurzeit mangels eines besseren Verfahrens noch nicht entbehrt werden kann, aber ausschliesslich auf schwer verseuchte Bestände und untrüchtige Tiere zu beschränken ist. Es hat sich auch gezeigt, dass zwischen der letzten Impfung und dem Deckakt eine längere Karenzzeit als bisher eingehalten werden muss, welche nicht zwei, sondern mindestens drei Monate zu betragen hat.“

Bevor der Staat in die Bekämpfung der Rinderbrucellose eingriff (1932), waren also die Empfehlungen der verschiedensten Kreise nicht oder ungenügend befolgt und umgesetzt worden (siehe Kapitel 3.2.4.). Die Resultate anderer Länder konnten aber auch nicht befriedigen. In Dänemark und auch in Norwegen zeigte sich, dass die staatlichen Ausgaben erheblich gewesen waren und in keinem richtigen Verhältnis zu dem erzielten Nutzen standen. In diesen Ländern waren die Bestimmungen infolgedessen im Jahr 1927 modifiziert worden (Wyssmann 1932).

### 3.2.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt?

Die WHO (World Health Organisation) schlug 1972 vor, dass eine ökonomische Analyse folgende Hauptkosten der Krankheit berücksichtigen sollte (Alausa 1980a):

- Direkte und indirekte Kosten der Krankheit am Individuum
- Ärzte-Honorare, Spitalkosten, Krankenpflege und Medikamente
- Einkommens- und Produktivitätsverluste als Folge der Arbeitsabwesenheit
- Kosten in der Tierhaltung:
  - Abort führt zum Verlust von potentiell adulten Vieh sei es für die Nachzucht, sei es für den menschlichen Konsum in Form von Fleisch, Milch und Milchprodukten
  - Schwache Tiere als Folge von Frühgeburten führen zu Verlusten in der Produktion
  - Gesenkte Export-Preise für Tiere aus einer Brucellose-betroffenen Region und gesenkte Preise für Milch und Milchprodukte als Resultat von lokalen Anordnungen, die den Gebrauch von Produkten aus kranken Beständen verbieten
  - Die Auswirkung der Unfruchtbarkeit
  - Verlust von nationalen und internationalen Märkten
  - Abnahme der Leistung aus Fleisch und anderer tierischer Produkte aus Herden, die mit Brucellose infiziert sind
  - Die Erklärung des Fleisches als nicht bankwürdig
- Administrative Kosten auf nationaler Ebene, einschliessend der Kosten für die Forschung, für die Kontrolle und für die Ausmerz-Programme
- Die Abgeltung für den Ersatz der ausgemerzten Tieren durch die Regierung
- Abgeltung der Arbeiter für die Invalidität
- Kosten der Test-Programme
- Kosten der Vakzine und ihrer Verwaltung
- Kosten für die Gesetze
- Kosten für die öffentliche Information
- Kosten anderer nötiger Projekte

Die unter den ersten beiden Punkten aufgeführten Verluste waren während Jahrzehnten sehr gross. Eine Brucellose-Bekämpfung mit den unter den administrativen Kosten aufgeführten Subventionen war auf jeden Fall notwendig und hat sich gelohnt.

Im Verlaufe der Zeit hat sich der Unterschied zwischen den Verlusten und den Bekämpfungskosten verkleinert. Die am Anfang nötigen Ausgaben überstiegen die Nutzen, die man daraus gewinnen konnte. Darum haben sich die Bekämpfungsmassnahmen auch immer wieder an die Seuchensituation angepasst.

### 3.3. Neosporose

#### 3.3.1. Symptomatik

##### 3.3.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon?

###### Tier

###### Hund

Fatale Toxoplasmose bei einem Hund wurde erstmals 1910 beschrieben. Danach sind mehrere Toxoplasmose-Fälle in den USA und in anderen Ländern gemeldet worden. In den meisten Fällen wurde die Diagnose mittels histologischer Untersuchung gestellt und nur selten mit Isolierung des Erregers oder mit immunologischen Techniken bestätigt. Es ist also zu vermuten, dass der Tod einiger dieser Hunde durch einen Parasit verursacht wurde, der immunologisch verschieden von *Toxoplasma gondii* war (Dubey *et al.* 1988a).

Retrospektiv konnte dann bestätigt werden, dass der erste Neosporose-Fall bei den in Boston vorgekommenen fatalen protozoären Krankheiten bei Hunden schon bei einem sechs Monate alten Labrador aufgetreten war, der 1958 starb (Dubey 1990; Dubey *et al.* 1990a).

###### Rind

Mehrere Berichte von Aborten und neonatalem Tod bei Rindern implizieren seit den 1960er Jahren eine transplazentäre Infektion mit Protozoen, die wie *Sarcocystis cruzi* oder *Toxoplasma gondii* erscheinen (O'Toole und Jeffrey 1987).

Forscher in Kalifornien diskutieren seit Mitte der 1980er Jahre über einen dem *Toxoplasma*-Abort bei Schafen ähnlichen protozoären Abort beim Milchvieh. Trotzdem wurde nur in einer von 44 untersuchten Proben ein Antikörper-Titer gegen *Toxoplasma gondii* gefunden (Wouda 1998). Dieser Erreger wurde dazu noch nicht endgültig als abortierend beim Rind identifiziert. Alle natürlichen Fälle eines protozoären Rinderaborts wurden auf *Sarcocystis cruzi* zurückgeführt (Dubey *et al.* 1989).

Ähnlich wie bei *Sarcocystis* kommt es bei der Infektion mit *Neospora caninum* tatsächlich zum Abort. Als Unterschied ist hier aber die schwere Erkrankung der betroffenen Kühe zu erwähnen (Corner 1963), was bei *Neospora* nicht der Fall ist. Nach 1963 ist mehrmals noch von Sarcocystose-Fällen berichtet worden. Dabei wurde immer Bezug zum ersten Fall genommen. Die Beschreibung von McCausland 1984 zeigt, dass es sich damals möglicherweise schon um *Neospora caninum* gehandelt haben könnte (McCausland *et al.* 1984).

###### Mensch

Noch nie wurde von einer Infektion mit *Neospora caninum* beim Menschen berichtet, obwohl man wegen seiner Ähnlichkeit mit *Toxoplasma gondii* glaubt, dass eine humane Form dieser Krankheit durchaus vorkommen könnte.

### 3.3.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?

#### Hund

Beim Hund wurde *Neospora caninum* im Jahr 1988 erstmals isoliert, aber Studien zeigten, dass mehrere Fälle neurologischer Störungen seit den 1950er Jahren fälschlicherweise als eine andere protozoäre Erkrankung oder gar nicht sicher diagnostiziert wurden (Dubey 1990; Dubey *et al.* 1990a).

#### Rind

Retrospektive Studien bei Rindern in Kalifornien haben gezeigt, dass Neosporose seit spätestens 1985 endemisch war, und dass 18 bis 19% von allen abortierten Rinderfeten *Neospora* enthielten (Anderson *et al.* 1997).

Gemäss Untersuchungen anfangs der 1990er Jahre war *Neospora* der bedeutendste protozoäre Abortverursacher beim Rind in den USA und einigen anderen Ländern (Gottstein *et al.* 1999), und man kann davon ausgehen, dass er schon vor der 1989-1990 erfolgten Entdeckung seiner kausalen Rolle bei den Aborten sehr verbreitet war.

### 3.3.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben?

1989 wurde von einer Herde mit 240 Tieren in New Mexico berichtet, die seit September 1987 29 Aborte innert fünf Monaten erlitt. Neun abortierte Feten wurden untersucht. Mikroskopisch wurde eine fokale nekrotische Enzephalitis und eine nicht eitrige Myokarditis in sieben Feten festgestellt. Dazu wurden auch noch andere weniger typische Läsionen gefunden. Nahe der nekrotischen Foci im Gehirn zweier Feten wurden damals sogenannte *Neospora caninum*-ähnliche Protozoen gefunden. Ausser dem kurz vorher entdeckten Hundeparasit konnte keine andere Abortursache ausfindig gemacht werden (Thilsted und Dubey 1989).

### 3.3.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert?

*Neospora caninum* wurde, wie der Name sagt, erstmals bei Hunden mit neuromuskulären Symptomen gefunden. Erst später fand man heraus, dass derselbe Parasit auch für neuromuskuläre Krankheiten und Aborte bei Rindern und bei anderen Tierarten zuständig ist. Natürlicherweise werden Rinder, Schafe, Ziegen, Hirsche und Pferde infiziert und viele andere Tierarten konnten experimentell infiziert werden (Dubey 1999a).

Nach Wouda sind Totgeburten und perinatale Lebensschwäche üblicherweise nicht mit der Neosporose assoziiert (Wouda 1998). Auch andere Autoren bezeichnen diese Symptome als eine eher ungewöhnliche Manifestation einer fetalen *Neospora*-Infektion; die meisten während der Trächtigkeit infizierten Kälber zeigen keine Symptome und sind Tiere, die unerkannt die Infektion in einer Herde aufrechterhalten (Anderson *et al.* 2000).

Mehrere Studien haben dann im Verlaufe der Jahre gezeigt, dass es Unterschiede gibt, wenn die tragenden Tiere in verschiedenen Trächtigkeitsstadien infiziert werden. So kam es zum Beispiel bei experimentellen Infektionen von tragenden Schafen zu einem biphasischen Fieberausbruch beim Muttertier und dann, je nach Trächtigkeitsdauer, zur Resorption der Früchte (Inokulation von Tachyzoiten am 45. Tag der Trächtigkeit), Aborten (Inokulation am 65. Trächtigkeitstag), Totgeburten und Geburten lebender Lämmer (Inokulation am 90. Trächtigkeitstag). Diese Studien bei Schafen wurden als gültiges Modell auch für das Rind angesehen (Buxton *et al.* 1997b; Buxton *et al.* 1998; McAllister *et al.* 1996b). Auch die Mumifizierung der Feten scheint ein wichtiges Symptom bei *Neospora caninum*-Infektionen zu sein (Dubey 1993).

### 3.3.2. Diagnostik

#### 3.3.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?

##### Hund

Ein *Toxoplasma gondii*-ähnlicher protozoärer Parasit wurde erstmals 1984 als Ursache von Meningoenzephalitis und Myositis bei sechs Hunden in Norwegen beschrieben (Bjerkas 1984). Der Parasit war *Toxoplasma*-ähnlich im Lichtmikroskop, immunhistochemisch reagierte er aber nicht mit Antikörpern, die gegen *Toxoplasma gondii* gerichtet waren (Wouda 1998).

1986, bei einem neuen Fall, der demjenigen in Norwegen ähnlich war, wurden andere schon bekannte zystenbildende Erreger als mögliche Ursache ausgeschlossen (Hilali *et al.* 1986). Dubey, ein Toxoplasmose-Experte, entschied sich, den Status von Toxoplasmose bei Hunden nachzuprüfen. Er prüfte erneut alle Gewebe-Teile und Krankengeschichten von 30 Hunden, die wegen Toxoplasmose-ähnlicher Krankheit zwischen 1948 und 1987 gestorben waren. Der Parasit war in zehn dieser Hunde von *Toxoplasma* unterscheidbar. Mit seinen Mitarbeitern beschrieb er also erstmals die neuen Parasiten und nannte sie *Neospora caninum* (Wouda 1998).

1988 wurde der Parasit erstmals in den USA aus Hunden isoliert und von Dubey als *Neospora caninum* benannt (Buxton *et al.* 1997b; Dubey *et al.* 1988a; Dubey *et al.* 1988b).

Auch der norwegische Hundeparasit von 1984, damals als *Toxoplasma gondii*-ähnlicher Organismus genannt, wurde 1991 als *Neospora caninum* identifiziert (Dubey 1999b).

##### Rind

*Sarcocystis cruzi*, *Neospora caninum* und *Toxoplasma gondii* sind ähnliche protozoäre Parasiten, die mit neonatalen Krankheiten bei Rindern in Verbindung gebracht wurden. Die von Thilsted und Dubey 1989 beschriebenen protozoären Abortus-Fälle waren einigen in Australien beschriebenen Fällen sehr ähnlich. Jene Aborte wurden auf einen *Sarcocystis*-ähnlichen Einzeller zurückgeführt, ohne dass man ihn identifizieren konnte. Der in New Mexiko, USA, gefundene Organismus wurde aber aus folgenden Gründen nicht für *Sarcocystis cruzi* gehalten:

- Der Organismus war in Neuronen und nicht in Endothelzellen lokalisiert, wie es eigentlich für *Sarcocystis* üblich wäre
- Es wurden keine unreifen, multinukleären Schizonten gesehen
- Die betroffenen Kühe hatten keine signifikanten *Sarcocystis*-Antikörper-Titer

- Es wurden keine klinischen Symptome bei den Kühen festgestellt, wie es bei *Sarcocystis* üblich wäre (Anorexie, Gewichtsverlust, Hypersalivation, Muskelzittern, Haarverlust).

Der Organismus war auch nicht das schon bekannte *Toxoplasma gondii*, weil die Kühe keine Antikörper dagegen aufwiesen und weil sich der Parasit strukturell anders als *Toxoplasma gondii*-Tachyzoiten oder -Gewebe-Zysten darstellte.

1989 wurde retrospektiv ein Abortus-Fall von 1987 nachgeprüft. Dabei wurden *Neospora caninum*-ähnliche Erreger gefunden (Dubey 1989; Gottstein 1995).

Erstmals wurde vermutet, dass *Neospora caninum* eine mögliche Ursache für Rinderaborte sein könnte (Buxton *et al.* 1997a; Dubey *et al.* 1989; Thilsted und Dubey 1989).

Anfangs der 1990er Jahre wurde bestätigt, dass bovine fetale protozoäre Infektionen für einen grossen Anteil der Rinderaborte zuständig waren (Barr *et al.* 1991).

Erst im Jahre 1991 gelang die Isolierung von *Neospora caninum* aus einem abortierten bovinen Fetus in Kalifornien und aus einem Hund ausserhalb des amerikanischen Kontinents (Barber *et al.* 1995; Conrad *et al.* 1993).

### 3.3.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden?

#### Hund

Mehrere Berichte haben retrospektiv gezeigt, dass viele Fälle von aufsteigender Paralyse bei Hunden, die früher als *Toxoplasma gondii*-Infektionen taxiert wurden, wahrscheinlich durch *Neospora caninum* verursacht wurden (Dubey *et al.* 1988a; Rühlmann *et al.* 1995). Nach der Isolierung des Erregers 1988, liessen Lindsay und Dubey Antikörper gegen diesen neuen Parasiten in Kaninchen produzieren und entwickelten serologische und immunhistochemische Tests, um *Neospora caninum* von *Toxoplasma gondii* in der Diagnostik zu unterscheiden (Wouda 1998).

Eine Studie zeigte eine Seroprävalenz von 2% bei klinisch unauffälligen Hunden in den USA. Eine ähnliche seroepidemiologische Studie zeigte, dass in England 17% der zufällig ausgewählten, klinisch unauffälligen Hunde einen Antikörpertiter für *Neospora caninum* von grösser als 1:50 zeigten, und dass 13% der Hunde einen Titer von grösser als 1:200 zeigten. (Gottstein 1995; Rühlmann *et al.* 1995; Trees *et al.* 1993). In einer anderen Studie wurden 1554 Hunde von fünf Ländern aus drei Kontinenten (Australien, Südamerika und Afrika) untersucht; die Seroprävalenz variierte von 0% (Kenya) bis 22%. Eine viel höhere Prävalenz (51%) als bei Haushunden wurde in Grossbritannien bei Jagdhunden gefunden (Wouda 1998).

#### Rind

Bezüglich der Häufigkeit von Aborten, die auf Neosporose zurückzuführen sind, liegen genauere Daten aus Kalifornien vor, wo bei 19% aller zur Untersuchung gelangten Rinderfeten ein *Neospora*-Befall nachgewiesen werden konnte. Kongenitale Neosporosen beim Rind wurden inzwischen in den meisten Ländern festgestellt (Gottstein 1995).

In verschiedenen Ländern sind Studien durchgeführt worden, um die Prävalenz von *Neospora caninum* bei Rinderaborten zu bestimmen. Die Resultate variieren zwischen weniger als 2% in Afrika und mehr als 40% in den USA (Anderson *et al.* 1991; Sager *et al.* 2001).

### 3.3.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt?

#### Hund

In der Schweiz waren 8% der Hunde mit klinischen Symptomen, die ursprünglich für eine *Toxoplasmose* sprachen, serologisch negativ für *Toxoplasma*, aber positiv für *Neospora* (Gottstein 1995).

#### Rind

Nach der Feststellung der schädlichen Wirkung dieses Parasites ist auch in der Schweiz *Neospora* als mögliche Ursache für Aborte betrachtet worden. Die klinische Untersuchung gibt aber keine Hinweise für eine sichere Diagnose. Darum kann man aufgrund des klinischen Bildes nicht sagen, wie hoch die Prävalenz und die Inzidenz der auf Neosporose zurückzuführenden Abortfälle ist. Dazu kommt auch die unbekannte Prävalenz subklinischer Neosporosen beim Rind (Gottstein 1995).

Erst Gottstein konnte 1998 zeigen, dass die Neosporose als Abortursache beim Rind in der Schweiz eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt. Die Seroprävalenz bei zufällig ausgewählten Rindern aus konventioneller sowie Mutterkuhhaltung betrug 11 bzw. 15%. Bei einem Vergleich verschiedener diagnostischer Methoden für *Neospora caninum*-Infektionen fand er nicht nur heraus, dass die PCR bei der Untersuchung von Abortmaterial viel sensitiver als die Immunhistochemie oder die Serologie ist, sondern auch, dass 29% der in dieser Studie untersuchten abortierten Feten in der PCR positiv ausgefallen sind (Gottstein *et al.* 1998). Daten aus früheren schweizerischen Abortstudien hatten bis anhin noch nie derart hohe Häufigkeiten für einen bestimmten Erreger gezeigt (Gottstein *et al.* 1999).

Eine spätere Studie konnte diese Seroprävalenz, wenn auch nicht ganz so, aber mindestens z.T. bestätigen. Im Gehirn von 21% der insgesamt 242 untersuchten abortierten Feten wurde mittels PCR *Neospora caninum* nachgewiesen. Die zu einem Neospora-Abort gehörenden Muttertiere waren zu 84% seropositiv. Betreffend aller untersuchten 226 abortierenden Muttertiere ergab sich eine *Neospora caninum*-Seroprävalenz von 44%. Dabei traten temporal starke Schwankungen in der Antikörperkonzentration auf, so dass 39% der vormals positiven Tiere in der zweiten Untersuchung keine nachweisbaren Antikörper mehr gegen *Neospora* aufwiesen (Fischer 2003).

Es konnte gezeigt werden, dass nur in 42 (45,6%) von 92 serologisch *Neospora caninum*-positiven und gleichzeitig abortierenden Muttertieren eine Übereinstimmung mit dem direkten Parasitennachweis im abortierten Feten vorlag. Dies bedeutet, dass seropositive Kühe nicht nur normale Trächtigkeitsverläufe aufweisen können, sondern auch, dass bei denselben Tieren andere Abortursachen ebenfalls auftreten, wahrscheinlich in einem ähnlichen ätiologischen Verteilungsmuster wie bei seronegativen Tieren. Die Serologie vermittelt also ein stark überproportioniertes Bild der direkten Beteiligung von *Neospora* am Abortgeschehen, was wiederum darauf hinweist, dass für die Diagnostik der direkte Parasitennachweis eine primäre und zentrale Rolle einnimmt.

Es traten aber auch Fälle auf, bei denen *Neospora caninum* im Feten nachgewiesen wurde, ohne dass das Muttertier serologisch positiv war. Auch diese Tatsache schränkt den Aussagewert der Serologie im Vergleich zur PCR ein (Fischer 2003).

#### 3.3.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?

Erste Hinweise bezüglich eines zoonotischen Potentials der Neosporose lagen nach experimentellen Infektionen von trächtigen Primaten vor. Eine transplazentäre Infektion der ungeborenen Feten liess sich experimentell eindeutig nachweisen. Die Veränderungen im ZNS waren identisch mit den bei der kongenitalen Toxoplasmose des Menschen beobachteten Läsionen. Obschon bis 1995 *Neospora* beim Menschen nie nachgewiesen wurde, musste aus infektiologischer Sicht der Parasit insbesondere bei vorliegenden Immunschwächen sowie ätiologisch unklarer Toxoplasmose differentialdiagnostisch potentiell mitberücksichtigt werden (Gottstein 1995).

#### 3.3.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert?

##### Klinik

Das klinische Bild des Abortes lässt nur eine Vermutung zu. Laborwerte helfen auch nicht weiter.

Die Blutchemie zeigt eine Erhöhung der Kreatinin-Kinase und erhöhte Leberenzym-Werte.

Der *Liquor cerebrospinalis* zeigt ausnahmslos eine nichteitrigte Meningoenzephalomyelitis an und enthält wenige Eosinophile.

Elektromyographische Befunde zeigen eine Erkrankung der unteren motorischen Neuronen an.

Tachyzoiten können in Liquor- oder Bronchial-Lavage-Ausstrichen gefunden werden, aber es ist nicht möglich, anhand dieser Stadien *Neospora caninum* von *Toxoplasma gondii* zu unterscheiden.

##### Mikroskopie

##### Histopathologie

Eine histologische Untersuchung von Fetalgewebe ist für eine Diagnose essentiell. Es wird berichtet, dass die Sensitivität und Spezifität der fetalen Histopathologie hoch und die Läsionen unverwechselbar sind. Daher kann eine vorläufige Diagnose anhand der Anwesenheit von typischen histologischen Läsionen gestellt werden. Andere protozoäre Infektionen wie Sarkozystose und Toxoplasmose können ähnliche Läsionen hervorrufen und sollten deshalb als Differentialdiagnosen berücksichtigt werden (Wouda 1998).



## IHC (Immunhistochemie)

Die IHC ist eine aufwendige und relativ unsensitive Methode, weil meistens nur wenige Parasiten im Gewebe des abortierten Fetus vorhanden sind. In einer Studie konnte in 189 (74%) von 256 Feten mit verdächtigen histologischen Läsionen *Neospora caninum* identifiziert werden. Trotzdem war man in der Routine-Diagnostik weniger erfolgreich: so war nur etwa 50% Positivität nach alleiniger Gehirnuntersuchung festzustellen (Wouda 1998).

Die Sensitivität der IHC kann bis auf 91% erhöht werden, indem nicht nur das Gehirn, sondern auch die Leber und das Herz untersucht werden (Wouda *et al.* 1997b). Die Erfolgsrate hängt zum grössten Teil von der Anzahl gemachter Schnitte und von der Dauer der mikroskopischen Untersuchung ab (Wouda 1998).

## Serologie

Man muss davon ausgehen, dass es zumindest vereinzelt Kühe gibt, die keine Immunantwort auf den Erreger entwickeln können, und dass bei einigen Tieren starke Schwankungen in der Antikörperkonzentration auftreten. Ob diese abhängig vom Trächtigkeitsstadium sind, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (Stand Oktober 2003).

Mit dem derzeit aktuellen Wissen muss davon ausgegangen werden, dass mit einer einmaligen serologischen Untersuchung in einem Bestand nicht alle Trägartiere erfasst werden. Es wird sich dabei selbst in grossen Beständen nur um Einzeltiere handeln, das Risiko steigt jedoch mit zunehmender Seroprävalenz (<http://www.paraserver.unibe.ch>).

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass seropositive Tiere vorgängig mit *Neospora caninum* in Kontakt gekommen sind, und gemäss dem heutigen Wissenstand den persistierenden Parasiten in sich tragen. Bei ungefähr 7% der serologisch negativen Tiere ist es jedoch möglich, dass sie ebenfalls mit *Neospora* in Berührung gekommen sind, die Konzentration der spezifischen Antikörper jedoch, womöglich nur temporär, unterhalb der Nachweisgrenze liegt (Fischer 2003).

## IFAT (indirect fluorescent antibody test)

Der IFAT wurde 1988 von Dubey entwickelt. Ein Jahr später war der Forscher auch bei der Entwicklung des immunhistochemischen Tests (IHC) für die Identifikation von *Neospora*-Organismen im Gewebe beteiligt (Dubey 1999b; Dubey *et al.* 1988b; Dubey 1993).

Bei Verdacht auf Neosporose kann ein IFAT helfen, aber eine definitive Diagnose ist nur *post mortem* mittels Elektronenmikroskopie oder Immunohistochemie (IHC) möglich (Dubey 1992; Rühlmann *et al.* 1995). Der *Neospora*-spezifische Antikörpernachweis mittels IFAT reflektiert primär eine Infektion und nicht unbedingt eine Erkrankung (Gottstein 1995).

Dubey untersuchte die serologischen Antworten verschiedener Säuger-Spezies nach einer experimentellen Infektion mit *Neospora caninum* und fand heraus, dass mit dem IFAT, MAT (microscopic agglutination test) oder Sabin-Feldmann-Test keine oder nur leichte Kreuzreaktionen mit *Toxoplasma gondii* stattfinden (Lindsay *et al.* 1996a).

Es ist auch vorgeschlagen worden, dass die Serologie der Pleura-Flüssigkeit des abortierten Fetus und die IHC des Gehirnes mit der Serologie des Muttertieres gekoppelt werden müsse, um die Präzision der Diagnostik zu erhöhen (Otter *et al.* 1997).

Die Interpretation der Resultate der Muttertier-Serologie ist kompliziert wegen der möglichen Anwesenheit von *Neospora caninum*-Antikörpern in klinisch gesunden Rindern und wegen der fehlenden serologischen Tests, die es ermöglichen würden, akute und chronische Infektionen zu unterscheiden (Dubey *et al.* 1997).

ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)

Der IFAT war weit verbreitet, wurde aber in den letzten Jahren sukzessiv durch den ELISA ersetzt. Unterschiedliche Antigene sind in den verschiedenen ELISA angewendet worden: extrahierte Tachyzoiten-Membranproteine eingebettet in immunstimulierende Komplexe (iscom-ELISA), Lysat-Antigene aus ganzen Tachyzoiten, rekombinante Antigene und Tachyzoiten Oberflächenantigene bei chemischer Fixation von ganzen Tachyzoiten auf die Platten. Ein kompetitiver Inhibition-ELISA basierend auf monoklonalen Antikörpern wurde auch entwickelt (Baszler *et al.* 1996; Dubey *et al.* 1997; Wouda 1998).

In einer Studie wurden verschiedene Tests evaluiert und dabei erhebliche Unterschiede festgestellt. Daraus wurde geschlossen, dass kein Test gebraucht werden kann, um definitiv festzulegen, dass *Neospora caninum* den Abort bei einer individuellen Kuh verursacht hat (Wouda 1998).

Die sogenannte iscom-ELISA wird seit 1997 auch für Analysen von Milchproben eingesetzt, und durchgeführte Studien zeigen, dass Antikörper in Kannenmilch gefunden werden können, wenn mindestens 10-15% der laktierenden Kühen in einer Herde seropositiv sind (Dubey *et al.* 1997).

Das *Neospora*-ELISA vom parasitologischen Institut der Universität Bern hat im Jahr 2002 an einem europäischen Ringversuch teilgenommen, an welchem sich praktisch alle auf *Neospora* forschenden Labors beteiligten. Bei einer Analyse von mehr als 500 Rinderseren konnte eine Sensitivität von 99-100% und eine Spezifität von 96-97% erreicht werden. Der Test kann somit als absolut genügend angesehen werden.

Das grössere Problem stellt wie schon oben aufgeführt *Neospora* selbst, bzw. die Immunreaktionen der Kühe auf diesen Erreger dar.

NAT (*Neospora caninum* Agglutination Test)

1998 wurde der NAT eingeführt, der im Vergleich zu den bis anhin eingesetzten Methoden kostengünstiger ist, einfach durchzuführen und zu interpretieren ist und nur ein Minimum an Labormaterial benötigt (Romand *et al.* 1998).

## Fetale Serologie

Der Wert der fetalen Serologie in der Neosporose-Diagnostik bei Rindern ist begrenzt, weil viele Feten immunologisch unreif oder mumifiziert sind. Die Unfähigkeit der fetalen Serologie, Antikörper gegen *Neospora caninum* zu finden schliesst aber Neosporose nicht aus. Der Fetus könnte zum Zeitpunkt der Infektion noch nicht immunokompetent gewesen sein oder die Zeit zwischen der Infektion und dem Abort zu kurz gewesen sein, um Antikörper zu bilden. Auch der Abbau von Immunoglobulinen bei der Autolyse könnte ein Faktor sein, der den Wert der fetalen Serologie vermindert (Wouda *et al.* 1997a). Die Erregerpersistenz ohne Immunreaktion ähnlich der BVD wurde nicht betrachtet.

Sera von 48 Feten mit immunhistochemisch bestätigter Neosporose und von 42 Feten ohne feststellbare *Neospora caninum*-Infektion wurden mittels IFAT untersucht und schon bei einer Verdünnung von 1:25 als positiv betrachtet. Nur in 31 von 48 (65%) Feten mit bestätigter Neosporose wurden Antikörper gegen *Neospora caninum* gefunden (Tab. 30).

Tabelle 30: Anzahl der seropositiven Proben und entsprechende Titerhöhe

Anzahl	Titer
5 Feten	1:25
17 Feten	1:50
6 Feten	1:200
3 Feten	$\geq 1:800$

(Quelle: Wouda *et al.* 1997a)

*Neospora caninum*-Antikörper wurden in 3 von den 42 Feten ohne feststellbaren Protozoen gefunden; in allen drei Fällen wurde ein höherer Titer gefunden, was auf eine nicht diagnostizierte kongenitale Neosporose hinweist. Die Mehrheit (71%) der Seren mit *Neospora caninum*-Antikörpern hat wohl einen tiefen Titer (1:25 oder 1:50). Doch werden auch solche tiefen Titer als spezifisch bezeichnet, weil ähnliche Titer bei den Kontrollfeten nicht gefunden wurden (Wouda *et al.* 1997a).

Barr fand Antikörper gegen *Neospora caninum* in 37 von 74 (50%) Feten mit schon bestätigter oder vermuteter Neosporose und nur in 1 von 64 Feten ohne Neosporose. Er startete die Untersuchung mit einer Serum-Verdünnung von 1:80. Mehr seropositive abortierte Feten wurden später in der Trächtigkeit entdeckt (Tab. 31).

Tabelle 31: Anteil der seropositiven Proben je nach Trächtigkeitsdauer

Anteil	Trächtigkeitsdauer
21%	3-5 Monate
56%	6-7 Monate
93%	8-9 Monate

(Quelle: Barr *et al.* 1995)

Serologische Befunde bei Kälbern, die Kolostrum vor der Untersuchung bekamen, sollten vorsichtig interpretiert werden und in Relation zum Serostatus des Muttertieres gebracht werden. Kolostrum-Antikörper nehmen innert drei bis sechs Monaten bis zu einem vernachlässigbaren Niveau ab. Kongenital infizierte Kälber bleiben länger seropositiv (Wouda 1998).

## Kultivierung des Parasiten

Obwohl nicht ganz einfach, kann eine Diagnose auch durch die Kultivierung des Parasiten in Versuchstieren oder in Zellkulturen erreicht werden (Gottstein *et al.* 1998). Der Erregernachweis durch *in vitro*-Kultivierung aus Abortmaterial erweist sich aber als methodisch ungeeignet, weil das Abortmaterial zu häufig mikrobiell kontaminiert ist (Gottstein *et al.* 1999), oder weil die meisten Organismen im Fetalgewebe mit der Autolyse der Wirtszellen absterben (Dubey 1999c).

## PCR (polymerase chain reaction)

1996 schlug das Institut für Parasitologie in Bern eine PCR für die sensitive Diagnose der Neosporose vor (Felleisen *et al.* 1996).

Die PCR-Methode hat sich nicht richtig durchsetzen können, weil die Kosten relativ hoch sind und es mit der Detektion von DNA in autolysiertem fetalen Gehirn technische Schwierigkeiten gibt (Dubey 1999a).

Trotzdem hält man unter anderem auch in der Schweiz immer noch die PCR für die beste Diagnostik. Wie oben aufgeführt, ergibt die Serologie ein verfälschtes Erkrankungsbild, so dass für die Diagnostik der direkte Parasitennachweis eine primäre und zentrale Rolle einnimmt (Fischer 2003; Hässig 2002).

### 3.3.3. Therapie

#### 3.3.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt?

Die bekannten Medikamente, die einen Effekt gegen die Tachyzoiten *in vitro* zeigen, sind für die *in vivo* Therapie nicht oder nur wenig erfolgsversprechend. In den letzten 15 Jahren ist im therapeutischen Bereich nicht viel erreicht worden.

#### Hund

Eine Therapie mit Sulfadiazin und Clindamycin bei Hunden hat nur dann eine Erfolgschance, wenn damit sehr früh angefangen wird. Wenn motorische Ausfallerscheinungen schon vorkommen, können Trimethoprim und Pyrimethamin zur Heilung führen (Haberkorn 1996).

#### Rind

Obwohl mehrere Medikamente gegen *Neospora*-Tachyzoiten *in vitro* effizient sind, ist eine wirksame Chemotherapie gegen Bradyzoiten in Gewebezysten *in vivo* noch nicht bekannt (Anderson *et al.* 2000; Wouda *et al.* 1997a). Eine spezifische Behandlung für *Neospora*-Infektionen bei Rindern ist nicht verfügbar (Waldner *et al.* 1998).

### 3.3.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?

Kurz nach der Identifizierung des Erregers prüften Lindsay und Dubey (1989) 43 Substanzen auf ihre Wirksamkeit gegen *Neospora caninum*-Tachyzoiten in Zellkulturen; 17 davon führten zu einer 100%igen Elimination derselben. Die wirksamsten waren Pirithrexim, Clindamycin HCl, Diclazuril, Robenidin und Pyrimethamin (Haberkorn 1996).

Auch Medikamente, die die Entwicklung von *Toxoplasma gondii* hemmen, standen für die Unterdrückung der Entwicklung von *Neospora caninum* in Zellkulturen zur Verfügung. Dies waren und sind: Lasalocid, Monensin, Piritrexim, Pyrimethamin und Trimethoprim (Dubey 1990; Rühlmann *et al.* 1995)

In einem Mausversuch wurde die Wirksamkeit von Toltrazuril und Ponazuril gegen die Tachyzoiten auch *in vivo* bestätigt (Gottstein *et al.* 2001). Dieser Ansatz wird z.Z. in Feldversuchen weiter verfolgt.

Es gibt erst präliminäre Ansätze, die in einem potenziellen Einsatz von Kokzidioziden bzw. Kokzidiostatika bei Trägartieren bestehen. Ziel ist es, den Parasiten entweder ganz abzutöten oder zumindest die vertikale Übertragung zu verhindern. Bis jedoch ein praxistaugliches Konzept zur Verfügung steht, dürfte noch einige Zeit vergehen (Fischer 2003).

### 3.3.4. Bekämpfung

#### 3.3.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft?

Die Hauptrisikofaktoren, die in der Analyse von Fragebögen signifikant waren und eine potentielle biologische Relevanz haben, sind: Anwesenheit von Hunden, Anwesenheit von Geflügel und Fütterung von muffigem Getreide-Silage im Sommer. Diese Befunde gehen mit einer möglichen Rolle von Hund und Geflügel in der Übertragung von *Neospora caninum* einher. Das muffige Futter wird als möglicher Faktor gesehen, der das Aufflammen von einer latenten Infektion induziert, indem eine Immunsuppression mittels Mykotoxine hervorgerufen wird (Bartels 1999).

Effiziente prophylaktische Massnahmen waren bis zur Identifikation des Endwirtes 1998 noch nicht möglich (Dubey 1993).

#### Ausmerzung

Obwohl der Neosporose eine ungünstige ökonomische Wirkung zugeordnet werden kann, gibt es keine ausreichenden Angaben, worauf man eine ökonomische Analyse des Nutzens stützen könnte, der beim Ausmerzen seropositiver Färsen erreicht werden könnte (Anderson *et al.* 1997).

Und trotzdem, da *Neospora caninum* beim Rind effizient vertikal übertragen wird, vielleicht für mehrere Generationen, gibt es kaum andere Alternativen als das Ausmerzen, um die Übertragung zu verhindern (Dubey 1999a). Eine Alternative, um das künftige Abort-Risiko in Milchbetrieben zu vermindern und die vertikale Übertragung über Generationen zu unterbrechen, wäre, *Neospora caninum*-infizierte Kälber nicht zur Nachzucht zu verwenden, sondern nur als Masttiere (Wouda 1998; Hässig 2002).

### Hundekontakt vermeiden

Es ist auch klug, Futter und Wasser vor Kontaminationen mit Hundekot zu schützen. Hunde sollten natürlich keinen Zugang zu abortierten Feten, zur Plazenta oder zu toten Kälbern haben (Dubey 1999a; Hässig 2002).

### Reaktivierungsfaktoren vermeiden

Um eine Reaktivierung der Infektion bei Rindern zu vermeiden, sollten Faktoren verhindert werden, die eine Abnahme der Immunantwort hervorrufen können (Wouda 2000).

### Impfung

Wegen der Prävalenz und der wirtschaftlichen Wichtigkeit der Neosporose ist versucht worden, eine Totvakzine zu entwickeln. Eine Totvakzine gegen *Neospora caninum* ist für den Gebrauch beim Rind in den USA erhältlich, obwohl die Prävention einer fetalen Infektion in trächtigen Rindern misslungen ist. Auf deren Einsatz sollte zur Zeit verzichtet werden (Anderson *et al.* 2000; McAllister *et al.* 2000; Sager *et al.* 2001). Die Sicherheit einer solchen Vakzine wurde bestätigt, ihre erhoffte Wirksamkeit noch nicht (Choromanski 1998).

#### 3.3.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert?

Allgemein gültige Empfehlungen zur Bekämpfung und Prophylaxe von *Neospora caninum*-bedingten Aborten waren bis zum jetzigen Zeitpunkt schwierig zu formulieren. Eine Optimierung der Hygienebedingungen, sowohl im Tierbereich als auch bei der Futterlagerung, ist grundsätzlich erstrebenswert (Fischer 2003).

### 3.3.5. Tierseuche

#### 3.3.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?

Die Neosporose ist in der Schweiz erst seit 2001 als Tierseuche anerkannt.

#### 3.3.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert?

##### Wirtschaftlicher Effekt

Die ökonomische Auswirkung von *Neospora*-induzierten Aborten hängt von direkten Kosten und vom Wert der Fetus-Verluste ab. Indirekte Kosten beinhalten die Diagnose, Wiederbelebung von abortierenden Kühen, mögliche Senkung der Milchleistung, Ersatzkosten für abortierende Kühe, die ausgemerzt werden.

Eine Studie in Kalifornien zeigte, dass seropositive Tiere etwa 1 kg/d weniger Milch geben und dass sie sechs Monate vor den seronegativen Kühen ausgemerzt werden.

Schätzungen aus den USA resp. aus Australien gehen von ökonomischen Verlusten von ca. 35 Mio. resp. 110 Mio. Dollar pro Jahr aus.

In einer anderen Studie wurde der wirtschaftliche Schaden, der durch *Neospora caninum*-Infektionen beim Rind in den Niederlanden entsteht, auf 1,4-3,5 Mio. Gulden jährlich für eine Population von 320 000 tragenden Rindern beziffert.

Es handelt sich hierbei aber nur um Schätzungen, und eine wissenschaftliche Studie über die tatsächlichen *Neospora*-bedingten Verluste wäre dringend nötig (Conraths und Schares 1999; Dubey 1999a, b; Trees *et al.* 1999).

#### Zoonotischer Effekt

*Toxoplasma gondii* ist im Rahmen kongenitaler Infektionen beim Menschen sowie bei Vorliegen von Immunschwächen von Bedeutung. Die differentialdiagnostische Bedeutung von *Neospora* zu *Toxoplasma* in der Humanparasitologie war aber 1995 noch völlig unbekannt (Gottstein 1995).

Bei Untersuchungen von mehr als 1000 humanen Blutproben sind 6,7% mit einem Titer von 1:100 als seropositiv für *Neospora caninum* ausgefallen. Diese Daten bestätigen eine erfolgte Exposition von Menschen am Parasiten, obwohl die Titer in gesunden Menschen tief sind. Die Bedeutung einer Exposition und einer möglichen Infektion mit *Neospora caninum* ist unbekannt und verlangt weitere Studien (Tranas *et al.* 1999).

#### 3.3.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt?

Die Neosporose wurde erst kürzlich (28. März 2001) als zu überwachende Seuche in die Tierseuchenverordnung aufgenommen.

### 3.3.6. Ursache

#### 3.3.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen?

1991 wurde in einer Studie bestätigt, dass zystenbildende Protozoen eine wichtige Ursache von Rinderaborten sind (Barr *et al.* 1991). Ohne sichere Diagnose wurden jahrelang andere protozoäre Erreger als Übeltäter vermutet. Erst mit der Zeit wurde klar, dass sowohl *Sarcocystis* wie auch *Toxoplasma* für die Aborte nicht zuständig waren.

Bei den Rindern konnte der *Neospora*-ähnliche Erreger erstmals 1991 aus einem abortierten Fetus isoliert werden. Weil er geringe ultrastrukturelle Unterschiede im Vergleich mit dem caninen Isolat zeigte, wurde die Bezeichnung *Neospora* sp. anstatt *Neospora caninum* vorgeschlagen (Conrad *et al.* 1993).

#### 3.3.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt?

*Neospora caninum* wurde morphologisch und genetisch untersucht und ist in der Familie *Sarcocystidae*, in der Unterklasse *Coccidia* als eine Schwestergruppe von *Toxoplasma* im Stamm der *Apicomplexa* klassifiziert worden (Ellis *et al.* 1994; Wouda 2000).

Der Organismus wurde aus bovinem Material isoliert und nachgewiesen, dass die caninen und bovinen Isolate dieselben Parasiten sind (Wouda *et al.* 1997b).

Die aus Hunden isolierten Parasiten in den USA und in Europa (Liverpool) wurden verglichen und keine grösseren Unterschiede bezüglich Wachstumscharakteristika, Ultrastruktur und antigenetischem Profil festgestellt (Barber *et al.* 1995). Zwischen den bovinen Isolat in den USA und denen in Japan (1997) wurden ebenfalls keine Unterschiede festgestellt (Yamane *et al.* 1997).

1999 wurden bovine und canine *Neospora caninum*-Isolate (NC-SweB1 bzw. NC-Liverpool) bezüglich biologischer und genetischer Eigenschaften verglichen. In einem Mausversuch wurde herausgefunden, dass das bovine Isolat weniger pathogen ist als das canine Isolat. Mittels PCR wurde tatsächlich festgestellt, dass ihre DNA-Sequenzen sich unterscheiden. Quasi per Zufall fand man zusätzlich heraus, dass mit bovinen Isolat inokulierte Mäuse eher resistent gegen eine Infektion mit einem caninen Isolat werden. Das schaffte die Basis für eine eventuell mögliche künftige Impfung gegen die kongenitale Neosporose und könnte eine praktikable Methode für die Kontrolle dieser Krankheit werden (Atkinson *et al.* 1999).

Später sind noch andere Isolate untersucht worden und auch da ist bestätigt worden, dass signifikante biologische und genetische Unterschiede innerhalb der *Neospora caninum*-Isolate auftreten. Dies könnte eine wichtige Implikation für das Verständnis der Pathologie und der Epidemiologie des Parasiten sein (Schock *et al.* 2001).

Bis 1998 war der Lebenszyklus von *Neospora caninum* noch nicht bekannt. Dann wurden unter experimentellen Bedingungen Hunde als Endwirte für diesen Parasit erkannt.

Es werden zwei asexuelle Stadien unterschieden: die Tachyzoiten und die Bradyzoiten. Tachyzoiten treten in die Zellen des Zwischenwirtes (Rind) ein und teilen sich schnell. Unter der Wirkung der Immunantwort werden Tachyzoiten in Bradyzoiten transformiert. Ein Rückgang der Immunaktivität des Wirtes kann zu einer Reaktivierung der Bradyzoiten führen. Als Fleischfresser nehmen die Hunde die Gewebezysten wieder auf. Nur in ihnen entwickeln sich Oozysten, die unsporuliert mit dem Kot ausgeschieden werden. In drei Tagen sporulieren diese Oozysten und werden somit für die Zwischenwirte infektiös (Dubey 1999a; Wouda 2000).

### 3.3.7. Übertragungswege

1992 galt *Neospora caninum* als ein neu beschriebener protozoärer Parasit, der fetale Krankheiten in Hunden und anderen Tieren wie auch Rindern verursachen kann. Man wusste, dass dieser Organismus Myositis und Enzephalomyelitis verursacht, aber weder der Lebenszyklus noch die Infektionsquelle waren bekannt (Ogino *et al.* 1992). Auf Grund der grossen Ähnlichkeit mit *Toxoplasma gondii* wurde aber vermutet, dass ein enterischer Zyklus mit Oozysten-Produktion in einem Endwirt stattfindet (Barber *et al.* 1995; McAllister *et al.* 1996a), und dass die Übertragung des Parasiten durch fäkale Kontamination von Futter durch diese fleischfressenden Endwirte zustande kommt (Anderson *et al.* 1991). Es wurde auch festgestellt, dass Bradyzoiten in Gewebezysten resistent gegen Salzsäure und Pepsin sind, Substanzen, die im Magen eines Fleischfressers vorhanden sind. Dies wurde als weiterer Hinweis dafür interpretiert, dass ein Fleischfresser eine Rolle im Lebenszyklus von *Neospora caninum* haben könnte (Dubey 1992).

Der Verlauf einer epidemischen Kurve bei einem Abort-Ausbruch bei Kühen in Kalifornien gab darüber Aufschluss, dass eine punktförmige Infektion vorliegt, welches die Hypothese eines Endwirtes verstärkte (McAllister *et al.* 1996a).



Weitere Arbeiten haben das Vorkommen von Antikörpern gegen *Neospora caninum* in Füchsen gezeigt. Das hat zur Hypothese geführt, dass Füchse oder andere Wildtiere eine wichtige Rolle in der Epidemiologie der *Neospora*-Infektion beim Rind haben könnten (Simpson *et al.* 1997). Diese Möglichkeit wurde auch später weiterverfolgt und als plausible Hypothese bestätigt (Barling *et al.* 2000).

Vor 1998 ging man von der noch nicht bewiesenen Vorstellung aus, dass eine horizontale Übertragung durch Aufnahme der durch einen Endwirt ausgeschiedenen Oocysten stattfindet. Trotzdem konnten andere Möglichkeiten nicht vollständig ausgeschlossen werden, wie z.B. eine transmukosale oder perorale Infektion mit *Neospora*-Zoiten in Nachgeburten oder in Fruchtwasser sowie eine Übertragung durch einen Arthropoden-Vektor (Wouda 1998).

Erst 1998 wurde der Hund experimentell als Endwirt für *Neospora caninum* erkannt und somit als Quelle für die Infektionen anderer Tiere verantwortlich gemacht (McAllister *et al.* 1998). Die Wahrscheinlichkeit für einen *Neospora*-Abort in einem Betrieb ist in einer darauffolgenden Studie als vier Mal grösser eingestuft worden, wenn sich viele Hunde in dessen Nähe aufhalten (Hässig 2002).

Ob andere Caniden wie Koyoten, Füchse, australische Dingos und Wölfe auch *Neospora*-Oozysten mit dem Kot ausscheiden ist noch unbekannt. Die Endwirte werden infiziert, indem sie Gewebe von infizierten Tieren fressen, während Zwischenwirte beim Fressen und Trinken von mit Oocysten kontaminiertem Futter und Wasser angesteckt werden (Dubey 1999a). Bartels bestätigte, dass die Anwesenheit von einem Hund auf einem Betrieb das Risiko von *Neospora caninum*-Aborten beim Rind erhöht (Bartels 1999). Auch andere mögliche Endwirte wurden nach Fütterung infizierter Mäuse auf die Ausscheidung von Oozysten geprüft: so die Katze, der Waschbär und karnivore Vögel (Falken, Geier, Eulen und Krähen). Es wurden aber keine Oozysten in deren Fäces gefunden (Wouda 1998).

Im Jahr 2001 gelang der erstmalige Nachweis von *Neospora caninum*-Oozysten im Kot eines natürlich infizierten Hundes (Basso *et al.* 2001).

Trotzdem ist die epidemiologische Bedeutung des Hundes bisher unklar. Sie wird jedoch als relativ gering eingeschätzt (Fischer 2003).

### Vertikale Übertragung

Die einzige nachgewiesene natürliche Übertragungsart bis zur Entdeckung des Endwirtes war die transplazentäre Infektion, die experimentell sogar über mehrere Generationen aufrechterhalten werden konnte (Dubey *et al.* 1990a; Gottstein 1995). Eine Studie zeigte, dass 93 (81%) von 115 seropositiven Kühen ein kongenital infiziertes Kalb zur Welt brachten (Wouda 1998).

Eine kongenitale „latente“ *Neospora*-Infektion kann in klinisch normalen Färsen persistieren und transplazentär auf ihre Nachkommen übertragen werden. Die vertikale Übertragung kann ein Weg sein, durch welchen die Neosporose in einer Herde aufrechterhalten bleibt (Anderson *et al.* 1997).

Es wurde eine 1-2%ige Inzidenz von postnataler Übertragung versus einer solchen von 98% von kongenitaler Übertragung geschätzt (Wouda 1998). Andere Autoren schätzen die Inzidenz auf 10-20% respektive 80-90%.

## Horizontale Übertragung

Seit 1998 ist zudem bekannt, dass neugeborene Kälber experimentell auch auf oralem Wege mit Tachyzoiten infiziert werden können. Ob infizierte Kühe beispielsweise Tachyzoiten mit dem Kolostrum oder der Milch ausscheiden, ist noch nicht geklärt (Conraths und Schares 1999).

### **3.3.8. Epidemiologie**

#### **3.3.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen?**

1988 konnte Dubey die Koch'schen Postulate für *Neospora caninum* beim Hund erfüllen, indem er Hunden Material aus infizierten Tieren inokulierte (Dubey 1999; Dubey *et al.* 1988b).

Dass der Hund Endwirt für *Neospora caninum* ist, wurde bewiesen, indem Hunde, die mit experimentell infizierten Mausgeweben gefüttert wurden, Oozysten im Kot ausschieden (Anderson *et al.* 2000).

Das pathologische Potential des 1993 aus abortierten Feten gelungenen Isolats von *Neospora caninum* wurde bei experimenteller Infektion trächtiger Rinder bestätigt. Diese Infektionen führten zum Tod des Fetus und/oder zu kongenital infizierten Kälber (Anderson *et al.* 2000).

#### **3.3.8.2. Welche Statistik wurde angewendet?**

Wie bei BSE handelt es sich bei der Neosporose um eine neue Krankheit, deren statistische Studien auf Computerprogrammen und Simulationssystemen basieren.

Um quantitative Angaben zu ermitteln, wurden die nötigen Daten mit konventionellen epidemiologischen Analysen interpretiert. Siehe auch Kapitel 3.1.8.2.

### **3.3.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

Momentan werden nur die gemeldeten Fälle registriert, und es sind noch keine staatlichen Bekämpfungsmassnahmen vorgeschrieben.

Da *Neospora* einer der häufigsten Aborterreger beim Rind ist und somit von wirtschaftlicher Bedeutung, werden jetzt Daten als Grundlage für spätere Bekämpfungsstrategien gesammelt. Momentan existieren noch keine international koordinierten Anstrengungen zur Bekämpfung der Neosporose.

### **3.3.10. Evaluation**

#### **3.3.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt?**

In Zukunft wären Studien nötig, um die Wirksamkeit der Kontroll-Massnahmen zu analysieren, v.a. für das selektive Ausmerzen der seropositiven Tiere. Eine Schätzung der wirtschaftlichen Verluste durch die Infektion eines Betriebes und die Kosten-Nutzen-Analyse der eingesetzten Kontroll-Massnahmen könnten einen nützlichen Beitrag zum Management von *Neospora*-infizierten Milchbetrieben leisten (Wouda 1998).

#### **3.3.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt?**

Wie oben schon aufgeführt, gilt die Neosporose seit 2001 als eine zu überwachende Seuche. Wichtige Informationen werden damit erst seit einigen Jahren gesammelt. Ihre Analyse wird erst in Zukunft eine Beurteilung der Situation in der Schweiz ermöglichen. Ob sich Bekämpfungsmassnahmen lohnen oder nicht, wird sich ergeben.

### 3.4. Tuberkulose

#### 3.4.1. Symptomatik

##### 3.4.1.1. Wie lange kennt man das Symptom schon?

Analysen von Knochenfunden aus der *Shang*-Dynastie (ca. 1650-1027 v. Chr.) ergaben Hinweise auf Lepra, Typhus und Tuberkulose.

Ebenso alt sind die Knochenfunde aus Oberägypten: bei einer dreitausend Jahre alten Mumie stellten Smith und Ruffer 1908 tuberkulöse Erkrankungen der Wirbelsäule fest. In seinen ethnographischen Exkursen über Ägypten erwähnte Herodot (etwa 485-425 v. Chr.) ebenfalls Krankheitserscheinungen, die auf Tuberkulose hinweisen (Driesch 2003).

Der Tuberkulose-Begriff ist eigentlich nicht vom Tuberkel abgeleitet, sondern aus dem klinischen Allgemeinbegriff der „*Phthisis*“, wie er von Hippokrates (460-377 v. Chr.) eingeführt worden war. Es ist jedoch fraglich, ob mit „*Phymata*“, das im Lateinischen mit *Tubercula* übersetzt wurde, die echten miliaren Tuberkel gemeint waren.

Jedenfalls erhält der heutige Tuberkulose-Begriff erst im 17. Jahrhundert durch Sylvius (1614-1672) eine präzisere Bedeutung. Den von ihm beschriebenen kleinen Knötchen wurde die ganze Aufmerksamkeit geschenkt. Stark und Baillie (1794) unterschieden die *Tuberculosis* von der *Scrophulosis*. Bayle (1810) führte den Begriff „*tubercule miliaire*“ (Miliartuberkulose, Hirsekornknötchenkrankheit) ein und stempelte die *Phthisis* zu einer „*affection tuberculeuse*“.

Von den sechs Arten der Lungenphthise Bayles behielt Laënnec (1819) nur die *Phthisis tuberculosa* bei und glaubte, das Charakteristische dabei sei die Verkäsung der Läsionen. Phthise und Tuberkulose wurden von nun an gleichgesetzt. Der Begriff der Skrofulose verschwand, denn Skrofeln waren nichts weiteres als tuberkulös entartete Drüsen (Anonym 1883; Krause 1938).

Die Tuberkulose schien im der morphologischen und klinischen Forschung zu einem Abschluss gekommen zu sein. Sie erhielt auch um diese Zeit durch Schönlein (1830/1839) ihren eigentlichen Namen (Krause 1938).

Die Symptome der Tuberkulose wurden bei Menschen viel früher als in der Veterinärmedizin beschrieben. Bei Menschen schienen *Phthisis* und Pott-Krankheit in der Antiken z.B. in Mesopotamien, Indien, Persien, Griechenland, Rom und danach durch arabische Autoren im Mittelalter beschrieben worden zu sein (Blancou 2003).

Ebenso wie bei der Tuberkulose des Menschen können aber auch bei der Tuberkulose des Rindes die ersten Spuren bis weit in das Altertum zurückverfolgt werden. Die ältesten Erwähnungen derartiger Krankheitsprozesse sind wohl im III. Buch Mose enthalten, wo vom „Schwinden“ des Rindviehs die Rede ist.

Auch in späteren jüdischen Schriften werden bei Opfertieren „Gewächse“, „Eiter enthaltende Verstopfungen der Lunge“ und „harte schwere Geschwülste“ in den Lungen von Rindern erwähnt, die wenigstens zum Teil als Lungentuberkulose gedeutet werden können.

### 3.4.1.2. Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?

#### Tier

Wie schon im Kapitel 3.4.1.1. aufgeführt, war die Rindertuberkulose sehr wahrscheinlich schon in der Antike bekannt. Wenn man die wirtschaftlichen und zoonotischen Konsequenzen der Seuche aus der heutigen Sicht betrachtet, muss man davon ausgehen, dass sie auch in der Vergangenheit einen grossen Stellenwert hatte.

#### Mensch

„Die Tuberkulosis rafft ungefähr 7% der Menschheit weg und ist deshalb wohl die gefährlichste Krankheit“ (Anonym 1883).

Die Tuberkulose wurde lange Zeit für die fürchterlichste kontagiöse Krankheit gehalten, die die Menschheit heimsuchte. Es ist verständlich, dass im Laufe der Jahrhunderte viel über diese Krankheit geschrieben wurde, sei es von Ärzten oder Tierärzten, aber auch von anderen Persönlichkeiten (Blancou 2003).

“Von den Menschen ist bekannt, dass bei uns alle im Verlauf ihres Lebens mit dem Tuberkelbazillus in Berührung kommen und infiziert werden. Bei der Sektion findet man bei 99% Überreste einer früheren Tuberkuloseinfektion, aber nur bei 5% tritt unter den Kulturvölkern, die seit Jahrhunderten tuberkulosedurchseucht sind, Tuberkuloseerkrankung auf. Anders bei Naturvölkern, die noch nie mit dem Tuberkelbazillus in Berührung gekommen sind. Unter den in Senegal rekrutierten, nach Europa verbrachten Neger nahm während des Ersten Weltkrieges die Tuberkulose einen foudroyanten Verlauf. Diese als „Negertuberkulose“ bekannte Form führte im Verlauf von einigen Monaten zum Tode. Die Tuberkulose war auch mit eine Ursache des Unterganges der Ureinwohner Amerikas in den Dezennien nach der Entdeckung der Neuen Welt“ (Gräub 1954).

### 3.4.1.3. Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben?

#### Tier

Berichte über das Vorkommen der Tuberkulose in frühgeschichtlicher Zeit betreffen naturgemäss bevorzugt den Menschen, dennoch dürfte die Tiertuberkulose eine ähnlich alte Krankheit sein (Bisping 1998).

In der Veterinärmedizin beschrieb nur Aristoteles (ca. 384-321 v. Chr.) ganz wenige *post mortem Scrophulae*-Läsionen in Schweinen und Ochsen (Blancou 2003).

Als einigermaßen gesicherte Beschreibung der Lungenschwindsucht des Rindes ist eine Darstellung von Columella aus dem Jahre 40 n. Chr. anzusehen. Die wahre Natur dieser Lungenkrankungen und ihre Beziehung zu einer anderen, makroskopisch auffallend unterschiedlichen Form der Erkrankung der serösen Häute, der sogenannten „Perlsucht“, blieb allerdings fast so lange im Dunkeln wie die Beziehungen dieser beiden Formen von Rindertuberkulose zur Tuberkulose des Menschen.

Die pathologisch-anatomisch besonders auffällige Perlsucht des Rindes hielt man im 16. Jahrhundert sogar für eine Form der Syphilis. Diese eigenartige Anschauung entsprach dem Schrecken über die sich zu jener Zeit über Europa ausbreitenden Syphilis.

Im Jahre 1795 publizierte Huzard eine sehr gute klinische Beschreibung der bovinen Tuberkulose, die er rund um Paris beobachtet hatte: Es war eine langsame, manchmal gangränöse Lungenentzündung, die in eine wahre Lungen-Phthisis degenerierte. Der Husten war generalisiert und eindeutig; er war nicht trocken und laut. Es war ein langer Erguss der Luft, die in den Lungen enthalten war. Die Symptome bestanden jahrelang, sogar für mehrere Jahre; alle anderen Funktionen schienen normal zu sein und die Tiere setzten sogar Gewicht an. Von den pathologischen Befunden an einer Rinderlunge sagte er, sie sei dicht und sehr schwer. Beim Sezieren enthüllte das Skalpell eine gangränöse Verhärtung (Blancou 2003).

Erst um die Mitte des 19. Jahrhunderts setzte dann, vor allem aufgrund der Arbeiten von Gurlt (1831), Hering (1849), Spinola (1855), Fuchs (1859), Haubner (1862) und Gerlach (1869) die wissenschaftliche Diskussion um die Zusammengehörigkeit von „Perlsucht“ und Lungentuberkulose des Rindes ein, wofür u.a. auch die Übertragungsversuche von Villemin (1868) weitere Hinweise lieferten. Diese Autoren betrachteten die „Perlsucht“ sogar als wesensgleich mit der Lungenschwindsucht des Menschen und standen somit im Gegensatz zu Virchow und Röhl, die die tuberkulösen Veränderungen der Lungen und der serösen Häute der Rinder für Neoplasmen und zwar für Sarkome hielten (Bisping 1998; Blancou 2003).

Der Widerstreit der Meinungen gelangte aber endgültig zum Schluss, als mit dem erstmaligen Nachweis des Tuberkuloseerregers durch Robert Koch (1882) die Identität der beiden Krankheitsformen beim Rinde eindeutig bewiesen wurde (Schliesser 1982).

## Mensch

In einem der frühesten medizinischen Werke, dem chinesischen *Huang Ti Nei-Ching* aus dem dritten Jahrtausend vor unserer Zeitrechnung, ist die Tuberkulose des Menschen bereits beschrieben (Driesch 2003).

Hippokrates (460-377 v.C.) führte den Allgemeinbegriff „*Phthisis*“ (Schwund, Schwindsucht, besonders durch Tuberkulose herbeigeführte allgemeine Auszehrung) ein und unterschied zwischen einer *Phthisis* durch Ulzeration der Lungen in akuter und chronischer Form und einer *Phthisis* durch „*Phymata*“ (Gewächs, Knolle) in der Lunge und anderen Organen. Es ist jedoch fraglich, ob mit *Phymata* die echten miliaren Tuberkel gemeint waren und nicht nur Eiterherde (Krause 1938).

Avicenna (980-1037) untersuchte die Phänomene der Tuberkulose beim Menschen sehr gründlich, nachdem sich vor ihm schon Serapion der Ältere (um 820) mit dieser Krankheit beschäftigt hatte. Wesentliches über die Pathologie und die Anatomie erfuhr man allerdings erst im 17. Jahrhundert, als der französische Arzt Deleboe (1614-1672) bei einer Autopsie knötchenförmige Gebilde fand und sie als „*Tubercula*“ bezeichnete. Wenige Jahre nach dieser Feststellung beschrieb der Engländer Morton (1635-1698) 16 verschiedene Formen von Tuberkulose. Diese Bezeichnung wurde dann allerdings erst 1832 durch Schönlein (1793-1864) in die Medizin eingeführt (Driesch 2003).

Die ersten detaillierten pathologischen und pathogenetischen Beschreibungen der Tuberkulose wurden Ende 19. Jahrhunderts gemacht. Es war zuerst die französische Schule, die der Kinder-Tuberkulose und mit ihr dem Primärherd eine besondere Aufmerksamkeit widmete. Schon Parrot (1876) ging von der systematischen Untersuchung der Leichen von Kindern im Alter zwischen einem und sieben Jahren aus. Auch der Elsässer Küss (1898) konnte die Ergebnisse Parrots bestätigen. Unabhängig davon zog 1899 auch Cornet, ein langjähriger Mitarbeiter Kochs, aus Untersuchungen an mit Tuberkulose infizierten Tieren Schlüsse über die Infektionswege der Tuberkulose (Cornet'sches Lokalisationsgesetz).

Hier setzten die Arbeiten der Wiener pathologisch-anatomischen Schule ein. Über ein besonders grosses Material berichtete 1909 zuerst Albrecht und beschrieb genau wie Küss den Primäraffekt.

Rankes Arbeiten (1909, 1913, 1916 und 1919) führten zur sogenannten Stadienlehre. Ranke war sich durchaus im Klaren, dass seine Hypothesen nicht verifiziert werden konnten. Man kann jedoch nicht leugnen, dass er der erste war, der die bedeutsamen Feststellungen Behrings, Römers und Pirquets zu einer neuen Vorstellung vom Ablauf der Tuberkulose ausweitete und der ganzen Tuberkulose-Forschung eine neue Richtung gab (Krause 1938).

#### 3.4.1.4. Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert?

Robert Koch stellte hinsichtlich der Bedeutung des Nachweises der Tuberkelbakterien fest: „Dies Kriterium als das massgebende angenommen, müssen nach meinen Untersuchungen Miliartuberkulose, käsige Pneumonie, käsige Bronchitis, Darm- und Drüsentuberkulose, Perlsucht des Rindes, spontane und Impftuberkulose bei Thieren für identisch erklärt werden“ (Schliesser 1982).

Heute weiss man, dass praktisch alle Organe im Körper tuberkulöse Herden beherbergen können. Obwohl die Ätiologie dieselbe ist, kommt also eine Vielfalt verschiedener Symptome vor.

### 3.4.2. Diagnostik

#### 3.4.2.1. Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?

Aus Protokollen, die sich noch im Robert-Koch-Institut vorfanden, ergab sich, dass Koch am 18. August 1881 die ersten Tiere mit tuberkulösem Material impfte, und dass er bereits Anfang Oktober 1881 im Besitze sicherer Reinkulturen war. Nach erheblicher Ausweitung seines Untersuchungsmaterials konnte er am 24. März 1882 die Entdeckung des Tuberkelbakteriums bekanntgeben (Bisping 1998). Damit war der Nachweis erbracht, dass es sich bei der Schwindsucht nicht um eine vererbte, sondern um eine übertragene Krankheit handelte.

Die Bekanntgabe Robert Kochs am 24.3.1882 bedeutete eine Umwälzung und Klärung grössten Ausmasses. Dadurch, dass der spezifische Erreger nachgewiesen wurde, konnte endlich die Tuberkulose ätiologisch in ihren Formen abgegrenzt werden (Krause 1938).

### 3.4.2.2. Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden?

Wie auch schon bei der Brucellose aufgeführt, folgten die schweizerischen Studien meistens denjenigen, die im Ausland schon ausführlich behandelt wurden. Über die Tuberkulose wurde sehr viel geschrieben. Schweizerische Forscher und Institutionen übernahmen die wichtigsten Erkenntnisse aus dem Ausland und führten um die Jahrhundertwende und auch noch später selten eigene Studien durch. Die schweizerischen Höhenkurorte spielten allerdings bei der Therapie der Tuberkulose eine wichtige Rolle.

#### Vorkommen

Nachdem der Erreger entdeckt wurde, stieg das Interesse an der Tuberkulose und mehrere Studien wurden durchgeführt, um die Prävalenz und die Inzidenz dieser Krankheit zu eruieren (Tab. 32-34).

Tabelle 32: Bis 1890 festgestellte Tuberkulose-Inzidenzen bei Rindern

<b>Region/Staat</b>	<b>Inzidenz</b>
Augsburg	2,91%
Strassburg	2,13%
Dänemark	2-10%
Belgien	4%
Paris	6%
Mecklenburg-Schwerin und Bernburg	10-11%
Hochvogesen	30-40%
Mexiko	34%
Vereinigte Staaten	50-90%
Australien	10-20%

(Quelle: Zschokke 1889)

Tabelle 33: Anteile der im Jahr 1898 geschlachteten und tuberkulös festgestellten Tiere in Preussen und Bayern

<b>Preussen</b>	
Rinder	16,10%
Kälber	0,17%
<b>Bayern</b>	
Ochsen	4,15%
Bullen	3,20%
Kühe	12,30%
Rinder	5,70%
Kälber	0,05%

(Quelle: Anonym 1900b)



Für die Verbreitung der Rindertuberkulose gab eine genaue Fleischschaustatistik wertvolle Hinweise. Dies war um die Jahrhundertwende vor allem in Deutschland der Fall. Zwischen 1904 und 1928 schwankte die ermittelte Befallsquote bei geschlachteten Rindern (Ochsen, Bullen, Kühe, Jungrinder über drei Monate) zwischen 17,9 und 25,4%, während bei Kühen, die stets den Hauptteil dieser Schlachttiere bildeten, die Tuberkulose eine stetige Zunahme aufwies.

Tabelle 34: Prävalenz der tuberkulösen Tieren bei der Schlachtung im Königreich Sachsen

<b>Jahr</b>	<b>Prävalenz</b>
1890	15,7%
1900	30,7%
1909	40%

(Quelle: Klimmer 1910)

Unter den in Österreich-Ungarn geschlachteten Rindern hatte die Tuberkulose in Österreich von 0,60% im Jahre 1892 zu 1,24% im Jahre 1902 zugenommen. Nach den über Ungarn vorliegenden Angaben, gab es zwischen 1899 und 1908 eine bis zu 171%ige Zunahme der Tuberkulose-Fälle. Auch in den Niederlanden und in Schweden lagen Mitteilungen über eine starke Zunahme der tuberkulösen Rinder vor. Über Grossbritannien teilte Dewar nur mit, dass 20% und mehr der Rinder tuberkulös waren.

In den Vereinigten Staaten wurden 1901 von den geschlachteten Rindern 0,1%, 1905 0,2% wegen Tuberkulose gänzlich verworfen. Allerdings wurde nur ein sehr kleiner Teil der Rinder der Fleischschau unterzogen. Von den mit Tuberkulin geprüften Rindern reagierten 1901 in Pennsylvania 13%, in Wisconsin ca. 50% positiv (Klimmer 1910).

Im Jahre 1910 wurden 16,5% aller Rinder Frankreichs als tuberkulös betrachtet. Später publizierten französische Studien viel grössere Zahlen, da die Untersuchungsmethoden nun viel genauer und besser ausgebildet waren und durch die verschiedenen bekannten diagnostischen Hilfen ergänzt wurden:

- Gegenden mit Weidebetrieb: 16-30%
- In der Nähe von Städten: über 40%
- In einzelnen Gebirgsgegenden mit schlechten Stallungen: bis 80%.

Noch erschreckender als die Angaben zum Rind waren Ende 19. Jahrhundert die Zahlen, welche Bollinger zu den Krankheitsfällen beim Menschen anführte. Hiernach waren in Städten 40-50% aller Todesfälle beim Menschen direkt oder indirekt auf Tuberkulose zurückzuführen (Zschokke 1889).

## Diagnostik

### Tuberkulin

Nach der Entdeckung der subkutanen Tuberkulinisierung als mögliches Mittel für die Feststellung der Tuberkulose beim Rind wurden für den Nachweis seines diagnostischen Wertes viele Versuche gemacht. Die Ergebnisse waren kontrovers. Während einige Forscher mit dem Tuberkulin zufrieden waren, liessen sich andere von seiner Wirkung noch nicht überzeugen (Strebel 1891).

In Bayern konnte das Ergebnis der Tuberkulin-Impfung bei 86,6% der geschlachteten und untersuchten Tiere bestätigt werden (Anonym 1897).

## Ophtalmoreaktion

Auch die Ophtalmoreaktion und die Komplementbindungsreaktion wurden verschiedenen Untersuchungen unterworfen, um ihren diagnostischen Wert festzustellen. Von 87 tuberkulösen Tieren reagierten bei der ersten Augenprobe 70 deutlich, elf zweifelhaft, sechs gar nicht, von den 20 gesunden Rindern reagierte eine. Die zweite Augenprobe am selben Auge, also nach der Sensibilisierung, ergab in allen Fällen ein richtiges Resultat, d.h. die 87 Tuberkulösen reagierten, die 20 Gesunden reagierten nicht (Bergmann 1915).

## Komplementbindungsreaktion

63% der Tiere mit stark positiver Komplementbindungsreaktion zeigten offene Tuberkulose. Die Zahl der Tiere, die bei kompletter oder starker Komplementbindung nicht tuberkulös waren, war bedeutend geringer als die Zahl derjenigen, die bei negativer Komplementbindung tuberkulös waren (Karsten 1927).

## Bakteriologie

Seit den 1930er Jahren erlangte die Frage der offenen Tuberkulose (Tuberkuloseform, bei welcher die Erreger in irgendeiner Weise ausgeschieden werden) sowohl in der Diagnostik als auch in der Bekämpfung der Seuche eine zentrale Rolle.

Die Studien von Ritter zeigten, dass 10% aller Rinder mit offener Lungentuberkulose gleichzeitig an einer offenen Eutertuberkulose litten. Pallaske errechnete bei lungentuberkulösen Rindern einen Anteil von 33% Eutertuberkulose und bestritt das Vorkommen geschlossener Eutertuberkulose. Auf Grund bakteriologischer Untersuchungen der Milch war mit einer Verbreitung der offenen Eutertuberkulose in der Höhe von etwa 4% zu rechnen. Die hohe Spezifität und damit die Wichtigkeit der milchserologischen Methode zur Ermittlung der Eutertuberkulose wurde beschrieben. Die blutserologische Untersuchung war als Hilfsmittel für die Ermittlung der offenen Lungentuberkulose ungeeignet, denn mehr als die Hälfte von offentuberkulösen Rindern hatten einen blutserologisch negativen Befund (Ritter 1940).

Die Erkenntnisse von Wagener über die offene Tuberkulose zeigten, dass Tuberkelbazillen keineswegs regelmässig, sondern mit zeitlichen Unterbrechungen nachgewiesen werden konnten. Dabei blieb dahin gestellt, ob die Bakterien jeweils wirklich nicht vorhanden waren oder aus technischen Mängeln nicht gefunden wurden (Flückiger 1949).

## Alkoholprobe und Zentrifugiermethode

Aus den Versuchen mit der Alkoholprobe ging hervor, dass in 83,75% mit den beiden Methoden Zentrifugiermethode (ZM) und Alkoholprobe (AP) das gleiche Ergebnis erzielt wurde. Ein Versagen der AP wurde in 2,5% festgestellt. Demgegenüber wurde aber in 10% Tuberkulose nachgewiesen, in denen die ZM versagte. In den 3,75% Verdachtsfällen, in welchen Tuberkelbakterien durch ZM nicht festgestellt wurden, gelang es einwandfrei, die Stäbchen durch AP zu finden (Buss 1949).

## Interferon-Gamma-Test

Die Spezifität des IFN-Gamma-Tests (Interferon-Gamma) wurde 1991 von Wood auf 96,2% bis 98,1% bestimmt, je nachdem wie man die Grenze zwischen positiven und negativen Reagenten annimmt. Es wurde gezeigt, dass die Sensitivität dieses Tests höher als die einfache intradermale Tuberkulinisierung war; sie variierte von 76,8% bis 93,6%, je nachdem, wie man das Resultat interpretierte. Die grösste Sensitivität (95,2%) wurde mit der Kombination des IFN-Gamma-Tests und der Tuberkulinisierung erreicht (Tab. 35; Wood *et al.* 1991).

Tabelle 35: Vergleich verschiedener diagnostischen Tests

Test	Sensitivität	Spezifität
ELISA mit <i>M. bovis</i> -Antigen	18,1%	96,4%
IFN-Gamma-Test	81,8%	99,1%
Einfache Tuberkulinisierung	68,1%	96,7%

(Quelle: Wood *et al.* 1992)

## Glutaraldehyd-Methode

Die Sensitivität der Glutaraldehyd-Methode für den Nachweis von Tuberkulose war 85,4% (41 von 48 Tieren). Der Test war in 298 von 307 gesunden Tieren negativ (97,1%ige Spezifität). Diese Spezifität sank, wenn der Test bei Tieren angewandt wurde, die an einer Krankheit litten, die nicht Tuberkulose war (de Kantor *et al.* 1993).

### 3.4.2.3. Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt?

#### Vorkommen

Über die Verbreitung der Tuberkulose in der Schweiz lagen bis 1910 noch wenige Daten vor. Einzig die Viehversicherungen (Tab. 37) und die Schlachthäuser (Tab. 38) konnten spärliche Daten liefern.

Für die neunjährige Periode 1890-1898 belief sich die Gesamtzahl der versicherten Tiere im Kanton Freiburg auf 174 568 Stück. Davon mussten 4 085 notgeschlachtet werden, bzw. waren umgestanden. Von diesen waren nach Angabe der Tierärzte 639 (15,64%) mit Tuberkulose verschiedenen Grades behaftet (Strebel 1899).

Tabelle 37: Anteil tuberkulöser an entschädigten Rindern

Jahr	Region	Anteil
1889	Zürich	1,37%
1890	Zürich	2,17%
1891	Zürich	1,30%
1891	Winterthur	5,00%

(Quelle: Nägeli 1892; Strebel 1892)

Nach Nüesch bedingte die Tuberkulose in tuberkulosearmen Gegenden des Kantons Zürich jährlich 2-3% Verluste an versicherten Tieren (Klimmer 1910).

Nach den Schlachthausmitteilungen waren 1905 in Zürich 9,8% der Bullen, 3,8% der Ochsen, 15,9% der Kühe und 0,47% der Kälber tuberkulös. Im Kanton St. Gallen waren 3,1% der Rinder, im Amt Bern 7,5%, Biel 10,0%, Burgdorf 6,3%, Aarwangen 10,5%, Thun 4,8% und Interlaken 6,2% des Grossviehs tuberkulös (Klimmer 1910).

Tabelle 38: Anzahl und Anteil der mit Tuberkulose behafteten Stücke reiner Inlandviehschlachtungen während der sechs Monate Dezember 1913 bis Mai 1914 im Schlachthof der Stadt Zürich

Anzahl	Anteil
218 Stiere	20,4%
290 Ochsen	13,9%
453 Kühe	37,7%
194 Rinder	13,7%
283 Kälber	2,4%

(Quelle: Schellenberg 1914)

## Diagnostik

### Tuberkulin

Die hohe Zuverlässigkeit der Thermoreaktion nach subkutaner Tuberkulinapplikation zur Feststellung einer tuberkulösen Infektion war immer wieder bestätigt worden und kaum je ins Wanken geraten. Die Fehlergebnisse der Subkutanprobe wurden von verschiedenen Forschern mit 2-15% angegeben. Wurde jedoch die Probe sachgemäss ausgeführt und auch der klinische Befund genau berücksichtigt, so durfte das Ergebnis der Tuberkulinprobe mit dem tatsächlichen Zustand des Tieres in etwa 98% der Fälle übereinstimmen (v. Hutya 1938). Die Erfahrungen von Krupski deckten sich durchaus mit diesen Angaben. Er stellte 7% Fehlresultate fest. Höhere Fehlerraten waren seiner Meinung nach auf schlecht durchgeführte Beobachtungen zurückzuführen (Krupski 1941).

Weisstanner hingegen verwarf die subkutane Tuberkulinreaktion v.a. wegen der Umständlichkeit der Ausführung. Dazu stellte er eine Fehlerrate von 25% fest. Zum Vergleich beschrieb er eine 10,19%ige Fehlerrate bei der Konjunktivalprobe und 1,56% Fehlresultate bei der intrakutanen Tuberkulinprobe (Krupski 1941).

#### 3.4.2.4. Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?

Gerlach, Haubner und Gurtl sprachen sich schon früh dahingehend aus, dass Tuberkulose, wie sie beim Menschen auftrat, keine andere Krankheit als diejenige bei Tieren sei (siehe Kapitel 3.4.1.3.).

Nach den ersten Impfversuchen von Villemin (1865) fehlte es an experimentellen Arbeiten nicht. Impfungen mit allen möglichen Körperteilen tuberkulöser Individuen in der Subkutis, in die Bauchhöhle, in die Venen, Augen und direkt in die Lungen wurden vielfach ausgeführt und erzielten meistens positive Resultate. Dadurch war die Übertragbarkeit der Tuberkulose des Menschen auf Tiere bewiesen und das Entgegengesetzte vorläufig angenommen worden (Anonym 1883).

Robert Koch wies 1882 im Hinblick auf die Bekämpfung der Tuberkulose beim Menschen auf die Ausschaltung der möglichen Infektionsquellen hin und führte dabei u.a. aus: “(...) Die Perlsucht ist identisch mit der Tuberkulose des Menschen und also eine auf diesen übertragbare Krankheit. (...) Mag nun die Gefahr, welche aus dem Genuss von perlsüchtigem Fleisch oder Milch resultiert, noch so gross oder noch so klein sein, vorhanden ist sie und muss deswegen vermieden werden. (...)” (Schliesser 1982).

Die Entdeckung Kochs und seine daraus gewonnenen Ansichten blieben nicht ohne Anfechtung. In erster Linie wurde die Gleichstellung der Perlsucht und der Tuberkulose des Rindes mit der Tuberkulose des Menschen, sowie die Übertragung der ersteren auf den Menschen durch Genuss von Milch und Fleisch tuberkulöser Tiere bestritten. Im Weiteren wurde den Koch'schen Tuberkelbakterien sogar ihre pathogene Bedeutung abgesprochen. Dettweiler und Meissen sagten, diese Erreger seien mehr zufällig und nisteten sich eben da gerne ein, wo die Tuberkulose bereits vorgearbeitet habe. Auch Balogh (Budapest), Formad (Philadelphia) und besonders Spina (Wien) bestritten sowohl die angegebene charakteristische Färbereaktion der Tuberkelerreger als auch deren krankmachende Wirkung. Auf die andere Seite fehlte es selbstverständlich nicht an Verteidigern der Koch'schen Ansicht (Anonym 1883). Nationalistische Tendenzen mögen den Diskurs noch angetrieben haben.

Der Bericht der englischen Tuberkulose-Kommission 1895 enthielt folgendes: „In Abwesenheit direkter Versuche beim Menschen folgern wir aus den bei den Tieren gewonnenen Resultaten, dass dieser durch den Genuss von Nahrungsmitteln von tuberkulösen Tieren gleichfalls die Tuberkulose erlangen kann“ (Anonym 1895a).

#### 3.4.2.5. Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert?

##### Klinik

Wichtig für die Feststellung der Lungenkrankheiten, also auch der Tuberkulose, war die Erfindung des Stethoskops durch den Franzosen Laennec (1781-1826).

Eine neue Ära des Kampfes gegen Tuberkulose begann um die Mitte des neunzehnten Jahrhunderts, nachdem es gelungen war, mittels der Röntgenstrahlen Kavernenbildungen in der Lunge genau festzustellen (Driesch 2003). Die „X-Strahlen“ waren Ende der 1890er Jahren als ein für die Tuberkulose-Diagnostik kostbares Hilfsmittel zu betrachten (Anonym 1898a).

Die klinischen Befunde (Jerlov 1935):

- Die Anamnese war sehr wichtig: welche Tiere waren abgemagert, welche zeigten Scheidenausfluss, welche husteten spontan
- Verdächtige Tiere husteten wiederholt spontan, befanden sich in einem schlechten Nährzustand, hatten struppiges Deckhaar oder zeigten andere Erscheinungen eines Leidens
- Bei der speziellen Untersuchung husteten die Tiere nach der Atemhemmung (Methode nach Röbert), Nebengeräusche (Rasselgeräusche) waren bei der Lungenauskultation feststellbar, die Perkussion zeigte Dämpfung über gewissen Abschnitten der Lunge und die Wahrnehmung der Inspirationsgeräusche über betroffenen Stellen war weniger deutlich.

Obwohl auch der beste Diagnostiker klinisch nicht mehr als ca. 30% der offen-tuberkulösen Tiere ermitteln konnte, war die klinische Untersuchung (Auskultation, Perkussion, Drüsenpalpation) in bestimmten Fällen hilfreich (Andres 1950).

War eine genaue klinische Diagnose nicht möglich, so blieb nur übrig, die Untersuchung im Kuhstall so zu ergänzen, dass die bakteriologische Diagnose in den meisten Fällen die klinische bestätigte und bei selteneren Fällen die Diagnose verbesserte. Wenn die Tiere klinisch tuberkuloseverdächtig waren, war eine Sekretprobe (Sputum, Milch, Uterusschleim, Kot, Harn) auf säurefeste Bazillen zu prüfen (Jerlov 1935).

## Direkter Erregernachweis

### Der Tierversuch

Aus den frühen Übertragungsversuchen von Klencke (1843), Villemin (1865), Chauveau (1870) und anderen Autoren wurde methodisch offensichtlich, dass sich der Tierversuch bei bestimmten Infektionskrankheiten und unter bestimmten Bedingungen als eine unverzichtbare Methode der Diagnostik erwies. Ohne den Tierversuch hätte die Krankheit weder festgestellt, noch deren Ursache geklärt werden können (Bisping 1998).

Der Goldhamster war in Amerika als vielseitig verwendetes Versuchstier bekannt und wegen seiner hohen Fruchtbarkeit, der Einfachheit und Billigkeit seiner Haltung – er war um 60% billiger als das Meerschweinchen – sehr geschätzt. Viatschko stellte fest, dass sich der syrische Goldhamster als Versuchstier zum Nachweis der Tuberkulose mindestens ebensogut eignete wie das Meerschweinchen, und dass er als Versuchstier die Tuberkelbakterienhaltigkeit des Infektionsmaterials rascher anzeigte als das Meerschweinchen (Viatschko 1949). Kurz darauf wurde dies aber von Hussel, Reuss und Nabholz dementiert. Für die Zwecke der Veterinärmedizin war ihrer Meinung nach das Meerschweinchen weit mehr geeignet als der Goldhamster, der somit keine Aussicht hatte, eine Bedeutung neben dem Meerschweinchen zu erlangen. Nabholz und Beglinger fanden heraus, dass im Meerschweinchenversuch 95,4% der positiven Proben erfasst wurden, während der Hamsterversuch nur 58,2% der positiven Proben aufdeckte (Hussel 1951b; Nabholz 1953a).

### Die Kultur

Die Kultur war und ist der goldene Standard und der definitive Test für die Bestätigung der Rindertuberkulose. Die mikrobiologische Diagnose war aber eine extrem langsame Prozedur, die zwei bis drei Monate in Anspruch nehmen konnte. Weitere zwei bis drei Wochen waren nötig, um die Isolate biochemisch zu identifizieren. Die Situation heute ist nicht viel anders (Liebana *et al.* 1995).

## Der mikroskopische Nachweis

Die Untersuchung von direkten Abstrichen und die Histopathologie stellten Alternativen zur Kultur dar. Es war aber wichtig, sich ihrer Genauigkeit und ihrer Einschränkung bewusst zu sein (Claxton *et al.* 1979).

Ganz am Anfang nach der Erregerisolierung durch Koch war die Entdeckung einer spezifischen Färbung der Tuberkelbazillen von immenser Bedeutung. Damals wurde diese Methode für ein Mittel gehalten, das die sichere Diagnose der Tuberkulose ermöglichte (Zschokke 1889).

### Die Methode nach Madereau

Wenige Jahre später berichtete Mandereau über eine andere mögliche Methode zur frühzeitigen Diagnose der Tuberkulose bei Rindern. Mit der aus dem Augapfel mit einer Nadel entnommenen reinen Flüssigkeit konnte er neben den mikroskopischen Untersuchungen Kulturen und Injektionen im Tierversuch durchführen, mittels derer er die Bazillen nachweisen konnte. Diese Methode wurde aber sehr schnell wieder als unbrauchbar taxiert (Anonym 1892b).

### Die Alkoholprobe

Ausgehend von der Erkenntnis, dass „kranke Milch“ in ihrem pH-Wert von gesunder Milch abweicht, wurde die Alkoholprobe zum Nachweis der Tuberkulose herangezogen. Setzte man der Milch Alkohol zu, so trat bei normaler Milch keine Gerinnung ein. Wurde aber eine Ausflockung festgestellt, so lag eventuell Tuberkulose-infizierte Milch vor. Wenn man dann diese Ausflockung mikroskopisch untersuchte, konnte man die säurefesten Bakterien nachweisen. Die angestellten Versuche ergaben, dass die Alkoholprobe der Zentrifugiermethode mindestens ebenbürtig war (Buss 1949).

### Die mikroskopische Sputum-Untersuchung

Antiformin wurde als Anreicherungsmittel für Tuberkelbakterien im Sputum eingesetzt. Brufasol kam später als Alternative dazu. Die Färbung der angereicherten Bakterien erfolgte mit dem Ziehl-Neelsen-Verfahren. Auch die Färbung nach Maassen und Knothe mit Sodafuchsin ermöglichte einen guten Nachweis (Kludas 1950).

### Die PCR

Die Resultate einer Studie haben gezeigt, dass die PCR für die direkte Entdeckung von *Mykobakterium bovis* in bovinen Gewebeproben erfolgreich sein kann. Obwohl die PCR nur 71,4% der infizierten Tiere entdeckt, ist diese Technik viel schneller als die Kultur. Die Diagnosedauer wird auf zwei Tage verkürzt (Liebana *et al.* 1995).

## Indirekter Erregernachweis

### Allergische und serologische Körperreaktionen

#### Das Tuberkulin

Mit der Entdeckung des Stoffumsatzproduktes des *Mycobacterium tuberculosis* durch den deutschen Forscher Robert Koch im Jahre 1890 erhoffte man sich, tuberkulöse menschliche Patienten zu heilen. Die Aufgabe des Tierarztes bestand hingegen nach wie vor darin, die Tuberkulose nicht durch Heilversuche, sondern einzig auf dem Weg der Keulung der erkrankten Tiere zu bekämpfen. Aber auch für diese Aufgabe war die Koch'sche Lymphe von nicht zu unterschätzendem Wert. Der Schüler Pasteurs, der polnische Forscher Bujwid, gab dieser Substanz den bis jetzt gebrauchten Namen *Tuberculinum* (Brill 1956).

#### Der Einsatz

Von verschiedenen Seiten wurde auf die praktische Anwendung des Tuberkulins für die Diagnose der Tuberkulose hingewiesen. Im Jahre 1891 stellten Gutman, Sticker, Delvos, Röckl und Schütz als erste fest, dass die subkutane Impfung des Koch'schen Tuberkulins bei tuberkulösen Menschen und Rindern beträchtliche febrile Reaktionen erzeugte. Dagegen erzeugte sie bei nicht tuberkulösen Individuen keine solchen Erscheinungen (Anonym 1891b).

Walther schlug ein anderes Mittel für die Diagnose der Tuberkulose beim Rind vor; seiner Auffassung nach verursachte das Pilocarpin nach seiner Applikation ähnliche Reaktionen wie das Tuberkulin (Anonym 1891c).

Die subkutane Applikation von Tuberkulin war jahrelang die einzige bekannte Tuberkulinisierungsmethode. In einem positiven Fall zeigte sich eine Allgemeinreaktion, welche durch eine typische Temperatursteigerung und gegebenenfalls auch noch durch Organreaktionen wie Husten, Milchrückgang, usw. ergänzt wurde. Sie war zuverlässig genug, hatte jedoch einige wesentliche Nachteile. Die Tiere mussten längere Zeit beobachtet werden, sie konnten aus einem anderen Grund eine erhöhte Temperatur aufweisen und die Reaktion war sehr beeinflussbar, z.B. durch antifebrile Mittel (Andres 1950).

Bei der Aufklärung der Kindertuberkulose und ihrer Beziehung zur Lungenschwindsucht des Erwachsenen kam vor allem ein neues, einfaches und harmloses diagnostisches Verfahren in Gestalt der kutanen Tuberkulin-Probe zur Anwendung, die der Wiener Kinderarzt von Pirquet entdeckt hatte. Während die Koch'sche subkutane Tuberkulinimpfung mit einer Allgemeinreaktion (Fieber) und einer Herdreaktion (tuberkulöser Herd) rechnete, brachte die Pirquet'sche Kutanreaktion die wichtige Erkenntnis, dass im tuberkulösen Organismus auch Gewebe fern vom Krankheitsherd spezifisch auf das Tuberkulin reagierten (Krause 1938).



Kurz nach den Ergebnissen von Pirquets, stellte Wolff-Eisner fest, dass beim Menschen auch die Augenkonjunktiven für eine diagnostische Reaktion auf Tuberkulin zu gebrauchen waren und nannte die Auswirkung einer solchen Applikation Ophtalmoreaktion.

Nochmals anders als die Kutanreaktion war der intradermale Test. Seine Einführung für die Diagnose der Tuberkulose beim Menschen war der Verdienst von Moussu und Mantoux im Jahr 1908 (Anonym 1907a, 1914a; Francis *et al.* 1973).

Vallée probierte die Kutanprobe und die Konjunktivalprobe auch in der Diagnostik der Tuberkulose beim Rind aus und gab dem ersten Phänomen den Namen *cuti réaction*. Somit war man im Besitz einer neuen wichtigen diagnostischen Möglichkeit auch beim Rind (Anonym 1907a). Bei der Ophtalmoreaktion zeigten die Tiere in einem positiven Fall schon nach wenigen Stunden eitrigen und schleimigen Konjunktivalausfluss mit Rötung und Schwellung der Konjunktiven. Jedoch konnten bei dieser Methode leicht Irrtümer entstehen, bis das intradermal angewendete Tuberkulin diese Irrtümer beseitigte (Andres 1950; Lourens 1936).

In den Vereinigten Staaten wurden vom 1. Oktober 1930 bis 1. Juni 1935 annähernd 70 Mio. Rinder in einer Schwanzfalte tuberkuliniert. In den USA begnügte man sich mit der intrakutanen Methode. Die Resultate waren nicht so günstig wie wenn die intrakutane Methode etwa mit der konjunktivalen vereint worden wäre. Man war damals der Meinung, dass erst mit einer dreifachen Kombination (Augenreaktion, intradermale und thermale Reaktion), die auszumerzenden Tiere vollständig ausfindig gemacht werden konnten.

In England setzte man das Pasteur-Tuberkulin mittels subkutaner und konjunktivaler Applikation ein (Lichtenstern 1936).

1909 führte Klimmer die Augenreaktion mit Phymatin (eine auf dem ursprünglichen Tuberkulin basierende Substanz) in die Praxis ein (Anonym 1914c). Später wurde das Phymatin auch subkonjunktival eingesetzt, wobei die Resultate schlechter ausfielen (Wyssmann 1921). Um die schwankende Empfindlichkeit der Konjunktiven auszuschalten, entwickelte Klimmer dann das Novophymatin und das Anergin, das antigenfreie Novophymatin. Das mit Anergin behandelte Auge galt als Mass für die unspezifische Empfindlichkeit der Bindehaut (Blum 1933). Böhme seinerseits führte das Diophtin für die Ophtalmoprobe ein (Seiferle 1930a).

Allergische Reaktionen konnten also so durchgeführt werden, dass das Individuum entweder mit einer Allgemeinreaktion oder mit einer Lokalreaktion, eventuell auch mit beiden zugleich, antwortete. Bei allen allergischen Reaktionen und besonders bei der Tuberkulinreaktion wurden in den 1940er Jahren die Proben bevorzugt, welche nur Lokalreaktionen auslösten (Andres 1950).

1941 war die intrakutane Tuberkulinprobe die bei weitem bevorzugte Methode (Krupski 1941). Intrakutane Proben, die sich grundsätzlich nicht von der üblichen intrakutanen Probe an der Schulter oder an der Halsseitenfläche unterschieden, 1950 jedoch kaum angewendet wurden, waren die After-Schwanzfalten-Probe und die Vulvaprobe (Andres 1950).

Da aus Erfahrungen und Beobachtungen einwandfrei hervorgegangen war, dass eine Kombination verschiedener Proben zu Fehlurteilen führen konnte, wurde die Anwendung von kombinierten Proben (Intrakutan- und Augenproben) in der Schweiz verboten.

Nach den Instruktionen über die Ausführung der Tuberkulinproben im Jahr 1944 war in der Schweiz bei amtlichen Prüfungen durch die Tierärzte nur noch die Intrakutanprobe an der Schulter zulässig. Zur Tuberkulinisierung durfte ausschliesslich das in der Schweiz hergestellte einheitliche bovine Tuberkulin verwendet werden (Andres 1945).

### Die Beurteilung

Zwicky, der durch seine 1941 durchgeführten Versuche die Grundlagen für die Instruktionen schuf, sagte 1942 über die Beurteilung der Reaktion folgendes: „Für die Kritik der Lokalreaktion ist ihr Charakter in erster Linie massgebend, in zweiter Linie die Hautdickenzunahme nach Millimetern. Die Schwellung ist manchmal teigig, manchmal eher hart, fast brüchig, warm, verschieden schmerzhaft und unterschiedlich gerötet. Wichtig ist sodann die Beteiligung der Buglymphdrüsen bezüglich Vergrösserung und oft auch Schmerzhaftigkeit. Schwellungscharakter und Lymphdrüsenbefund ist wichtiger als Hautdickenzunahme in Millimetern“ (Anonym 1947b; Fromm 1950).

In den tuberkulinisierten Beständen, und von besonderem Interesse in bis anhin tuberkulosefreien Beständen, wurden immer wieder 2-3% Tiere festgestellt, die bei der intrakutanen Tuberkulinprobe mit Rindertuberkulin zweifelhafte Reaktionen, aber keinerlei klinischen Tuberkuloseverdacht zeigten. Zur Klärung dieser zweifelhaften Reaktionen musste eine möglichst fehlerarme, billige und innerhalb kurzer Zeit durchführbare Methode gefunden werden.

Die Ursachen vieler zweifelhafter Reaktionen blieben längere Zeit ungeklärt. 1954 war Folgendes bekannt (Messerli 1954; Selbherr 1953):

- Der Organismus war hypoallergisch
  - erst seit kurzem infiziert
  - zu schwach (Niederbruchsformen)
  - durch zu häufige oder kurzfristig wiederholte oder mit zuviel Tuberkulin vorgenommene intrakutane oder gar subkutane Tuberkulinisierung teilweise desensibilisiert
- Unspezifische paraallergische Reaktionen  
Reaktionen nach Infektionen mit *Typus humanus*, *gallinaceus*, Paratuberkulose oder anderen säurefesten Bakterien (Mykobakterien) und *Dermatitis nodosa* (Skin lesion)
- Temporäre Heteroallergien: bei an Aktinomykose, Haarbalgmilben, Flechtenbefall, Fremdkörperperitonitis erkrankten Tieren
- „Fehlerhafte“ Impftechnik
  - Es wurde behauptet, dass die Desinfektion des Hautareals bei empfindlichen Tieren eine positive oder fragliche Reaktion vortäuschen konnte
  - Auch durch das Abscheren der Haare sollten besonders während des Weideganges Reaktionen vorgetäuscht werden
- Infektion mit *Brucella Abortus Bang* oder Impfung mit der Vakzine Buck 19

Zur Klärung zweifelhafter Reaktionen wurden verschiedene Verfahren empfohlen (Messerli 1954; Selbherr 1953):

- Die Beurteilung der gewöhnlichen Intrakutanprobe:  
Bei kritischer Beobachtung und genügender Erfahrung konnte man immerhin mit grosser Wahrscheinlichkeit feststellen, ob eine Schwellung spezifischer oder unspezifischer Natur war. Die Abklärung musste jeweils durch andere Untersuchungen erfolgen.
- Die Beurteilung der Reaktionslage des Bestandes:  
Im grossen und ganzen konnten die Resultate früherer Impfungen und die Reaktionslage des Bestandes wesentliche Anhaltspunkte zur Beurteilung zweifelhafter Reaktionen geben, beweisend waren sie aber nicht.
- Die klinische Untersuchung:  
Diese konnte gute Dienste leisten, wenn ein Tier zufolge hochgradiger Tuberkulose anergisch oder hypergisch geworden war. Bei den übrigen zweifelhaften Reagenten ergab die klinische Untersuchung kein Resultat.
- Die Sektion:  
Ein negativer Sektionsbefund bewies bekanntlich nicht immer die Abwesenheit der Tuberkulose.

- Die mehrmals wiederholte Intrakutanprobe:  
Durch diese Methode liessen sich fast alle Fälle abklären, wenn die Tuberkulinisierung im Abstand von mehreren Monaten wiederholt wurde, bis das Ergebnis eindeutig positiv oder negativ ausfiel. Ihr grosser Nachteil lag darin, dass das Ergebnis erst nach längerer Zeit vorlag, was sich unter Umständen in der Praxis der Tuberkulosebekämpfung äusserst unangenehm auswirken konnte.
- Die subkutane Tuberkulinprobe:  
Diese Methode war etwas in Vergessenheit geraten, und zwar deshalb, weil sie für Massenuntersuchungen viel zu umständlich war.
- Die Intrakutanprobe mit gereinigtem Tuberkulin:  
Es standen im Prinzip drei verschiedene Arten von Tuberkulin zur Verfügung: das Alttuberkulin, das albumosefreie Tuberkulin (in der Schweiz verwendet) und das gereinigte Tuberkulin (das englische PPD oder das deutsche TLUA). Es wurde erwähnt, dass das PPD-Tuberkulin die geringsten unspezifischen Reaktionen hervorruft. Resultate anderer Studien konnten diese Erkenntnis aber nicht bestätigen.
- Der Double-Test:  
Dabei war die intrakutane Applikation an derselben Stelle mit der doppelten Menge Tuberkulin sofort zu wiederholen und die Reaktion nach weiteren 48 Stunden abzulesen. Diese „Sensibilisierungs“-Methode erwies sich als nicht geeignet zur Klärung zweifelhafter Reaktionen. Durch rein mechanische Reizung wurden dabei zu viele falsch positive Reaktionen hervorgerufen. Dagegen schien der negative Ausfall der Sensibilisierung beweiskräftig zu sein.
- Die sofort wiederholte einfache Tuberkulinprobe:  
Unmittelbar nach dem Ablesen der zweifelhaften Reaktion wiederholte man die intrakutane Tuberkulinprobe mit einfacher Dosis an einer anderen Stelle und nach 72 Stunden las man das Resultat erneut ab. Bei dieser Methode wurde häufig eine Desensibilisierung beobachtet. Die Fehlerzahl war zwar erheblich kleiner als bei der Sensibilisierung, liess aber dennoch von der Anwendung dieser Methode abraten.
- Die vergleichende Simultanprobe:  
Dies schien die fehlerärmste Methode zur raschen Klärung zweifelhafter Reaktionen zu sein.
- Serologische und hämatologische Methoden (Flockungsreaktion, Conglutinationsreaktion, Blutbildveränderungen) waren noch zu zeitraubend und kostspielig.
- Der Glutaraldehyd-Test (Mischung von Vollblut mit 1,25% Glutaraldehyd-Lösung) führt bei chronischen Entzündungen zu einer Koagulation. Die Zeit, die bei tuberkulösen Rindern bis zur Gelierung verstreicht, ist kürzer. Dieser einfache, rasche und kostengünstige Test könnte laut de Kantor eine zur Tuberkulinisierung komplementäre Rolle in der Diagnose der Rindertuberkulose spielen, v.a. in endemischen Gebieten mit wenigen Ressourcen (de Kantor *et al.* 1993).

## Der chemische Aufbau des Tuberkulins

Das Tuberkulin wurde grundsätzlich aus dem Koch'schen Tuberkelbakterium gewonnen, doch hat die Herstellung des Präparates im Laufe der Zeit verschiedene Wandlungen erfahren. Das Koch'sche Alttuberkulin wurde aus sterilisiertem Kulturfiltrat von Tuberkelbazillen, die in Glycerol-Brühe gewachsen waren, gewonnen.

Die Einführung eines synthetischen Mediums durch Kühn (1894) zur Züchtung von Tuberkelbakterien bildete den Grundstein der Entwicklung neuer Tuberkuline. Das Tuberkulo-Protein wurde aus Bakterien auf diesem Medium mit Alkohol extrahiert.

Der chemische Aufbau der Tuberkuline war bis 1927 noch nicht in allen Teilen bekannt. Immerhin konnte mit Sicherheit angenommen werden, dass sämtliche als Tuberkuline bezeichneten Produkte als wesentlichen Bestandteil die „Leibessubstanz“ der Tuberkelbazillen in gelöster oder ungelöster Form enthielten. Neben dem ursprünglich durch Koch in Form eines Glyzerinbouillonextraktes hergestellten sogenannten Alttuberkulin und der durch den gleichen Forscher eingeführten, als „neu Tuberkulin“ bezeichneten Bouillonemulsion wurden eine ganze Reihe zum Teil mit besonderen Namen wie Phymatin usw. benannte Übergangs- oder Mischprodukte gebraucht. Sämtliche enthielten jedoch die gleiche chemisch wirksame Substanz und waren als qualitativ gleichwertig und bloss quantitativ verschieden zu betrachten (Flückiger 1927).

1929 berichtete Finzi über ein besonderes Tuberkulin-Präparat, das nicht durch Hitze wie andere (nach Koch, nach Roux), sondern mit Formalin abgetöte Tuberkelbazillen enthielt. Dieses Tuberkulin enthielt weniger Endotoxine des Tuberkelbazillus, dafür mehr von den nach aussen abgesonderten Toxinen, weshalb es als Exotuberkulin bezeichnet wurde. Diesem Präparat wurde eine grössere Wirksamkeit in der Diagnostik zugeschrieben (Kitt 1936). Eine etwa zehnfach geringere Dosis dieses Mittels gab eine intensivere Thermoreaktion als das Roh-tuberkulin (Blum 1931).

1934 wurde das Tuberkulo-Protein mit Hitze extrahiert (heat concentrated synthetic medium, HCSM). Als man die Hitze mit Trichloracetat ersetzte, entstand das PPD-Tuberkulin (purified protein derivative), das erstmals 1934 eingesetzt wurde. Am Anfang stammte das PPD-Tuberkulin aus *Mycobacterium tuberculosis*. Später erwies sich aber das bovine PPD als spezifischer.

Während am Anfang die Tuberkuline durchwegs tierische Eiweissstoffe enthielten, waren diese in den 1940er Jahren in fast allen Ländern durch synthetische Mittel ersetzt worden (Andres 1950; Brill 1956; Francis *et al.* 1973).

Schon am Anfang der Ära der Einführung des Tuberkulins als Diagnostikum wurden Stimmen nach Standardisation des Präparates lauter. Ellermann und Erlandsen sprachen schon im Jahre 1909 über einen internationalen Standard. Standardpräparate des Alttuberkulins (AT) standen seit 1928 zur Verfügung. Doch erst in Kopenhagen im Jahre 1939 wurde die Tuberkulineinheit als definierte Grösse festgelegt. Zum Zeitpunkt, an dem das PPD-Tuberkulin zu praktischen Zwecken eingeführt wurde, war es notwendig, auch für dieses Präparat einen Standard festzulegen (Brill 1956).

1950 hatte fast jedes Land seine eigenen Tuberkuline. In England wurde besonders das gereinigte Tuberkulin, das sogenannte PPD verwendet. Jahrelang wurde in der Schweiz mit dem ebenfalls auf synthetischer Grundlage hergestellten Tuberkulin S (Sauton) aus dem bovinen Stamm Vallée gearbeitet (Andres 1950).

### Die Wirkungsweise des Tuberkulins

Nach Isolierung des spezifischen Bestandteiles des Tuberkulins in Form von Bakterienprotein war es möglich, nähere Anhaltspunkte über das Wesen und das Zustandekommen der Tuberkulinreaktionen zu erhalten. Über diese Erkenntnisse gab es lange Zeit grosse Widersprüche. Von den zahlreichen älteren Theorien über die Wirkungsweise des Tuberkulins sind hier nur einzelne aufgeführt.

Koch nahm am Anfang an, dass das Tuberkulin eine heilende Substanz sei. Die Erfahrung zeigte jedoch bald, dass es sich um kein Heilmittel im Sinne eines Gegengiftes handeln konnte, sondern im Gegenteil um ein Produkt, das bei falscher Anwendung den Charakter eines in hohem Masse schädlichen Giftes annehmen konnte.

Eine Zeit lang glaubte man in der sogenannten Additions-, Summations- oder Kumulationstheorie die richtige Erklärung für die Vorgänge nach der Tuberkulinisierung gefunden zu haben. Demnach verband sich das künstlich verabreichte Tuberkulin mit dem in den tuberkulösen Herden vorhandene Tuberkulin. Die bekannten reaktiven Erscheinungen wurden als Ausdruck dieser Verbindung interpretiert. Diese Theorie konnte jedoch nicht genügend befriedigen.

Wassermann stellte die Theorie auf, das Tuberkulin würde in die tuberkulösen Herde durch Antikörper hineingezogen und so käme es zur Gewebseinschmelzung. Auch diese Theorie war kaum wahrscheinlicher als die vorher erwähnte Additionstheorie.

Wenn die Wassermann'sche Lehre auch unbefriedigend war, hatte sie immerhin die Anregung gegeben für die Aufstellung der sogenannten Lysintheorie nach Wolff-Eisner. Er nahm an, dass in analoger Weise, wie dies bei anderen artfremden Eiweisskörpern der Fall war, auch das in den Tuberkelherden produzierte Tuberkelbazillen-Protein, d.h. das Tuberkulin im Körper abgebaut werde. Den im Körper für den Abbau des Tuberkulins entstehenden Stoff bezeichnete er als Tuberkulolysin. Durch die Einwirkung dieser Substanz entstehe ein giftiges Abbauprodukt, welches von Wolff-Eisner als „lysiertes Tuberkulin“ und von Sahli als „Tuberkulopyrin“ bezeichnet wurde. Dieses löse die reaktiven Erscheinungen im Körper aus.

Die Wolff-Eisner-Theorie hatte vielfache Kritik erfahren. Es hatte auch nicht an Versuchen gefehlt, sie durch neue Erklärungsweisen zu ersetzen. Als Beispiel sei die Arbeit von Selter erwähnt. Es war jedenfalls nicht zu leugnen, dass durch die Lehre von Wolff-Eisner sämtliche bei der praktischen Anwendung von Tuberkulin bis 1927 gemachten Beobachtungen restlos erklärt werden konnten. Diese Beobachtung konnte aber nur als richtig anerkannt werden, wenn sich die Bestätigung auf experimentellem Weg erbringen liesse. Damals konnte dies nur als zum Teil erreicht betrachtet werden (Flückiger 1927).

#### Die Komplementbindungsreaktion (KBR)

In der Ermittlung von anergischen Tieren konnte die Tuberkulinreaktion nicht befriedigen. Schon Wassermann und Bruck stellten 1906 bei einer sicher an Tuberkulose erkrankten Kuh nach einmaliger subkutaner Tuberkulininjektion anschliessend keine positive Tuberkulinreaktion fest, wohl aber Antikörper im Blut mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion (Feils 1954).

Die ersten Versuche zur Komplementbindung bei aktiver Tuberkulose stammen aus dem Jahre 1901. Die in den folgenden Jahren veröffentlichten Ergebnisse waren sehr widersprüchlich (Anonym 1927b).

Später wurde die KBR als wesentliche Ergänzung der klinischen Untersuchung anerkannt und es wurde empfohlen, serologisch positiv reagierende Tiere auszumerzen bzw. abzusondern. Feils führte weitere KBR-Versuche durch, indem er in seinen Untersuchungen verschiedene Antigene brauchte. Er stellte fest, dass sich die Tuberkulinprobe und die KBR in der Tuberkulosedagnostik ergänzten (Feils 1954).

## Milchserumkomplementbindungsreaktion

Obwohl die Untersuchungen über den Wert der Milchserumkomplementbindung keine allgemein befriedigenden Ergebnisse aufwiesen, schlug Kuhlmann 1936 ihre Kombination mit anderen Methoden für die Diagnose der Eutertuberkulose vor. Hätte die Komplementbindungsreaktion bei negativem Ausfall der mikroskopischen Untersuchung auf Tuberkelbakterien und Riesenzellen ein positives Ergebnis erbracht, dann wäre ein Tier- oder Kulturversuch nicht zu umgehen gewesen (Kuhlmann 1936).

## Die Hämagglutination

Die Tuberkulinreaktion liess aber immer noch eine wichtige Frage offen. Bei welchen Reagenten war mit einer erheblich ausgebreiteten Tuberkulose zu rechnen und welche wiesen geringfügige Veränderungen auf? Die Beantwortung dieser Frage hätte die schrittweise Ausmerzungen der Reagenten ermöglicht, beginnend mit denjenigen Tieren, die als Folge der schweren Veränderungen zuerst unwirtschaftlich geworden wären und gleichzeitig mit grösster Wahrscheinlichkeit auch Keimstreuer waren. Dieser Zielsetzung folgten Middlebrook und Dubos, die 1948 die Hämagglutinationsmethode zur graduellen Unterscheidungsmöglichkeit der Tuberkuloseformen entwickelten. Reagenten wiesen im allgemeinen einen mit zunehmender Ausbreitung der tuberkulösen Veränderungen steigenden Hämagglutinationstiter auf. Titer von 1:80 und höher berechtigten zur Annahme, dass das betreffende Tier binnen kurzem unwirtschaftlich geworden wäre. Trotz diesen ermutigend erscheinenden Resultaten war die Methode nicht immer zuverlässig (Schmid 1952).

## Die Meinicke Extrakte

Auch die Meinicke-Extrakte und ihre Anwendung hätten laut Buss grössere Beachtung in der Veterinärmedizin verdient als dies bis 1952 geschehen war. Sie ermöglichten gute serodiagnostische Ergebnisse und bedeuteten eine wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Tuberkulinisierung (Buss 1952).



## Die Bentonit-Flockung

Auch der sogenannte Bentonit-Flockung-Test wurde wie die Hämagglutination als Hilfsmittel für die Feststellung des bestehenden Krankheitsstadiums angesehen. Dieser serologische Test, auf der Basis verschiedener Antigene beruhend, wurde zusätzlich mit der intradermalen Tuberkulinreaktion bei der Diagnose der Tuberkulose verglichen. Bei Kühen, die bei der Schlachtung tuberkulöse Veränderungen zeigten, waren beide Methoden zum gleichen Ergebnis gekommen. Bei den Tieren, die bei der Schlachtung keine tuberkulösen Veränderungen zeigten, ergab die Bentonit-Flockung mehr positive Resultate als die Tuberkulinprobe. Dies war vermutlich darauf zurückzuführen, dass humorale Antikörper, die in der Bentonit-Flockung nachgewiesen werden, früher als die allergische Reaktion erschienen. Andererseits hätten diese zusätzlich positiven Tiere Ausdruck einer unspezifischen Reaktion sein können, sie hätten durch saprophytische *Mycobakterien* sensibilisiert sein können oder eine *Mycobacterium bovis* Infektion überlebt und beseitigt haben können (Carriere *et al.* 1973). Lepper war gegenüber der Bentonit-Flockungsreaktion kritisch. Er konnte die guten Resultate nicht bestätigen. Die Flockung ergab erst nach der Tuberkulinisierung mehr oder weniger gute Resultate (Lepper *et al.* 1973).

## Der IFA-Test (indirect fluorescent antibody)

Ein IFA-Test wurde auch für die serologische Diagnose der Tuberkulose entwickelt. Auch dieser war eine potentielle Hilfe in der Erkennung tuberkulöser Rinder, die in der Tuberkulinprobe nicht oder unspezifisch reagierten. In der Erkennung aller Formen wies aber der IFAT dem Tuberkulin gegenüber keine Vorteile auf (Lepper und Pearson 1975).

## Das ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)

Auch ein ELISA wurde für die Diagnose der Tuberkulose entwickelt. Die geringe Empfindlichkeit dieses Tests liess aber nur eine Anwendung als diagnostisches Mittel im Rahmen von Eradikationsprogrammen zur Bekämpfung der bovinen Tuberkulose zu. Möglicherweise hätte dieses ELISA auch bei epidemiologischen Überwachungsprogrammen Verwendung finden können (Ritacco *et al.* 1990).

## Zelluläre Immunität

Bis 1980 war noch kein zuverlässiger Bluttest für die Erkennung an Tuberkulose erkrankter Tiere bekannt. Während *in vitro*-Tests für eine humorale Antwort zu einem Infektionserreger üblich waren, beschränkten sich diagnostische Tests für eine zelluläre Antwort auf die *in vivo* intradermalen Tuberkulinisierung. Ein *in vitro*-Test für Tuberkulose musste eine hohe Sensitivität und eine adäquate Spezifität haben, um *Mycobacterium bovis*-Infektionen von solchen mit anderen Mykobakterien zu unterscheiden. Nach den Fehlschlägen mit serologischen Methoden wurden Lymphozyten-Stimulation-Tests untersucht. Erste Resultate zeigten, dass diese Methode potentiell in der Lage war, mit *Mycobacterium bovis* infizierte Tiere zu erkennen. Die *in vitro*-Methode hatte aber auch mehrere Nachteile. Um die Unklarheiten zu beseitigen und die Nachteile zu minimieren waren noch andere Studien notwendig (Thoen *et al.* 1980).

In den darauffolgenden Jahren wurde gezeigt, dass die Produktion von immun-spezifischem IFN-Gamma (Interferon-Gamma) gut mit der Lymphozytenproliferation korreliert. Überdies wurde deutlich, dass die Messung von IFN-Gamma-Produktion im EIA (Enzyme Immunoassay) eine sensitivere Methode als die Lymphozytenproliferation war (Rothel *et al.* 1990). Die Methode ist auch der einfachen intradermalen Tuberkulinisierung überlegen, und sie ist der erste *in vitro*-Test, der als Routine-Diagnostik in der Veterinärmedizin (Australien) für die Tuberkulose eingesetzt worden ist (Rothel *et al.* 1992).

## Pathologie

Die Diagnose einer Eutertuberkulose basierte bis 1935 auf dem Nachweis von Tuberkelbakterien in der Milch entweder mittels mikroskopischer Zentrifugiermethode, oder durch den Kultur- oder den Tierversuch. Dies war sehr zeitraubend. Es galt also neue Möglichkeiten zu erarbeiten, die das Vorliegen einer Eutertuberkulose früher erkennen liessen als dies bis anhin möglich war.

Schon Torrance 1922 stellte fest, dass das Zellbild der Milch einen Rückschluss auf eine vorhandene Eutertuberkulose zulässt. Auch Bongert wies dies 1928, gefolgt von anderen Autoren nach. Einen Schritt weiter gingen dann Matthews und Downham, indem sie 1931 nicht die Lymphozyten, sondern die Epitheloidzellen als das Charakteristische im Zellbild der Milch eutertuberkulöser Kühe ansahen. Kurze Zeit danach, im Jahr 1933, stellte Ziegler das Vorkommen von Riesenzellen in den Vordergrund seiner Betrachtungen (Kuhlmann 1936).

## Bilanz

Verschiedene serologische Tests wurden im Verlaufe der Jahre versucht. Es schien aber, dass serologische Tests weniger zuverlässig und weniger spezifisch waren als die Tuberkulinprobe (Francis *et al.* 1973).

Laut Ritter hatten die bakteriologischen und serologischen Untersuchungen in der Bekämpfung der Tuberkulose grosse Bedeutung. Das bakteriologische Ergebnis zeigte dem Diagnostiker den offenen Charakter der Tuberkulose an, während das serologische Resultat einen Einblick in die Immunitätslage des kranken Organismus ergab. Trotz allem hatte die serologische Untersuchung noch längst nicht die ihr sicher zustehende Bedeutung erlangt. Der Grund lag in den häufigen und starken bis anhin ungeklärten Widersprüchen, die zwischen der klinischen und serologischen Diagnose lagen (Ritter 1940).

Der grosse Sieg, der 1955 in manchen Ländern durch die fast gänzliche Ausrottung der Rindertuberkulose erreicht wurde, basierte also in erster Linie auf dem Tuberkulin. Schon Koch sagte, dass das Tuberkulin ein unentbehrliches diagnostisches Hilfsmittel gebildet hätte. Die Einführung des Tuberkulins zu diagnostischen Zwecken (1891) verdanken wir einer Gruppe von europäischen Tierärzten (Brill 1956).

### **3.4.3. Therapie**

#### **3.4.3.1. Welche Therapien wurden durchgeführt?**

Tier

Während des europäischen Mittelalters wurde in Indien die Tuberkulose der Elefanten mit Pflanzeninfusionen, Dampf-Behandlungen und mit auf Fleisch basierter Hyperalimentation therapiert, obwohl man wusste, dass diese Behandlung eine kleine Wirkung hatte (Blancou 2003).

1795 musste Huzard immer noch feststellen, dass bis anhin alle Tuberkulosebehandlungen beim Rind erfolglos geblieben waren. Während der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, schien die Forschung für eine Tuberkulose-Therapie bei Tieren keine besseren Resultate zu ergeben. Anscheinend zeigte die Therapie der Deutschen Erdmann und Hertwig, die 1856 *Aqua calcis* (Wasser mit Calcium-Phosphat) für eine exzellente Therapie gegen die Rindertuberkulose hielten, einen guten Erfolg (Blancou 2003).

Bis 1890 wurden verschiedene Mittel gegen die Bakterien ausprobiert. Koch selbst stellte fest, dass z.B. Naphtylamin, Paratoluidin, einige Anilinfarben und Metallverbindungen die Vermehrung gewisser „pathogener Pilze“ in künstlichen Kulturen zu hindern vermochten. Diese Wirkung blieb dagegen am lebenden Organismus aus (Anonym 1891c).

Die Immunisierung mittels abgetöteter Tuberkelbazillen an bereits erkrankten Meerschweinchen verlängerte das Leben dieser Tiere. Koch nahm an, dass diese Heilerfolge durch gewisse, „aus den Tuberkelbazillenleibern durch die Körpersäfte ausgelaugten Substanzen“ bedingt waren. Dies war der Ausgangspunkt des ersten von Puhl (1891) und Kitasato (1892) im Koch'schen Institut an Meerschweinchen angestellten spezifischen Behandlungsversuchs, dessen Erfolg zu der spezifischen Tuberkulin-Therapie führte (siehe unten).

Klimmer propagierte um 1905 die Anwendung des Antiphymatols als Impf- und Heilmittel gegen die Rindertuberkulose. Die Heilimpfung mit Antiphymatol hatte den Zweck, verdächtige oder kranke Kühe der Besserung zuzuführen oder ganz zu heilen, um diese für längere Zeit in der Milchnutzung noch verwenden zu können, Rezidive von Tuberkulose aufzuhalten, Not-schlachtungen und Notverkäufe zu verhindern und die Mast zu sichern bzw. zu fördern. Mit diesem Verfahren wurden z.T. gute Resultate erzielt (Anonym 1914c; Klimmer 1910; Krause 1938).

Friedmann hatte 1912 eine heilende Wirkung seines eigenen Mittels (siehe unten) auch bei der Rindertuberkulose festgestellt. Gutknecht konnte die Heilwirkung bestätigen (Wyssmann 1918). Trotzdem erwies sich das Friedmannmittel, sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin als erfolglos und wurde somit auch nicht als Medikament freigegeben (Casparius 1923; Gaier 1948).

In der Folge wurde in der Fachpresse ein Tuberkuloseimpfstoff unter dem Namen Utilin angeboten. Es handelte sich um eine Folgevariante des bekannten und umstrittenen Friedmann-Mittels (Holz 1949). Laut Riederer übte das Utilin auf den Körper eine Reizwirkung aus, die diesen zur Abwehr gegen das Tuberkelbakterium veranlasste. Die Bildung von Niederbruchsformen konnte vermieden werden. Utilin bewirkte beim Reagenten keine Veränderung der Tuberkulin-Impfsergebnisse. Riederer war also der Meinung, dass das Utilin für das Tier gefahrlos eingesetzt werden konnte (Riederer 1955).

Gestützt auf die gute Wirksamkeit von PAS-Salzen (p-Aminosalicylsäure) in der Therapie der Menschentuberkulose, wurden Versuche durchgeführt, die zum Ziel hatten, die Eignung von PAS auch in der Therapie beim Rind zu prüfen. Die Resultate zeigten eindeutig, dass die therapeutische Behandlung mit Na- und Ca-PAS für das Rind nicht geeignet war (Schmid 1953).

## Mensch

Zu den ältesten Therapievorschriften gegen die tuberkulöse Erkrankung gehört die in Sanskrit geschriebene *Ayur-Veda* aus Indien. Sie umfasste lauwarme Bäder, Wassergüsse, wenn kein hohes Fieber vorhanden war, und Salbungen mit Sesamöl. Ferner wurden schon im zehnten Jahrhundert vor unserer Zeitrechnung Spaziergänge empfohlen und Andeutungen gemacht, dass „Höhenkuren“ heilsam sein könnten. Diätvorschriften rieten zur Mässigung, wobei Fleisch und Gemüse gestattet waren. Gegen Husten wurden Milch mit Honig oder Pfeffer gemischt sowie Zitrusfrüchte und Purgative verordnet.

In China waren in vorchristlicher Zeit die bizarrsten Mittel üblich: Infusionen von Tussilago, Ginsengwurzeln, Kümmel, Blättern des Thuja, Kardamomkörnern, Veilchen, Brustbeeren, Huflattich unter Beimischung von Opium, gemahlenem Hirschhorn, Arsen und Phosphaten.

Im antiken Griechenland rieten die Ärzte zu Bädern in lauwarmem Wasser, heissen Waschungen, nicht aber des Kopfes. Empfohlen wurden auch Kuren mit rotem und weissem Wein, wenn sich Fieber einstellte. Milch mit Honigwasser, zuweilen auch mit Tierblut gemischt, gehörten ebenfalls zur Therapie.

Im alten Rom braute man Medikamente aus Mischungen von Feigen, Ysop, Minze, Berghopfen, Liliensamen. Terpentin wurde gegen Hustenanfälle und Essig gegen Blutstürze eingesetzt. Trauben, Natron, Arsen, Kupfer, Mutterharzkraut dienten zur Anfertigung von Medikamenten. Auch Schröpfköpfe wurden angesetzt.

Gaius Plinius Secundus, der 79 n. Chr. in Pompeii beim Ausbruch des Vesuvs ums Leben kam, und sein Neffe Plinius der Jüngere hatten in Ägypten Heilung von ihren Lungenerkrankungen gesucht. Bis ins 20. Jahrhundert hinein galt das sonnige Klima am Nil für Kuren als geeignet. Im antiken Rom empfahl ein Freund von Julius Cäsar für Tuberkulosekranke Bettruhe, Wasserfraktionen und Schaukeln (Driesch 2003).

Über die Therapie bei den alten Juden wird man durch den babylonischen *Talmud* orientiert: „Gegen Lungenbluten nimm sieben Handvoll zerschnittenen Mangold, sieben Handvoll gehackten Lauch, fünf Handvoll Brustbeeren, drei Handvoll Linsen, eine Handvoll Kümmel, eine Handvoll Chabla und fülle es in einen Darm eines erstgeborenen Tieres, das soll man essen und darnach scharfes Bier trinken“ (Driesch 2003).

Die berühmten arabischen Mediziner und die Schule von Salerno schlossen sich eng an bereits überlieferte Praktiken an. Es wurden auch da Milchbäder verordnet und Medikamente aus Pinienzapfen, Opium, Arsen, Schwefel, Myrrhe, Fuchslunge und Balsam von Mekka zusammengebraut (Driesch 2003).

Im Mittelalter folgten die Apotheker der Signaturlehre und verordneten bei Lungenkrankheiten den Absud von Lungenkraut. Die Ärzte ergänzten diese Behandlung durch Aderlässe und Klistiere.

Zu den therapeutischen Massnahmen gehörten seit der Mitte des 19. Jahrhunderts Höhenkuren, die erstmals von der englischen Krankenschwester Florence Nightingale (1820-1910) angeregt wurden. Der deutsche Mediziner Hermann Brehmer (1826-1899) eröffnete daraufhin im Jahre 1854 eine Heilanstalt für Lungenkranke mit physikalisch-diätetischer Behandlung, die zum Vorbild für andere derartige Höhenkliniken wurde. Luft- und Sonnenbäder, Liegekuren und Arbeitstherapie im Liegen gehörten von nun an zu den Behandlungsmethoden in Nizza, Leysin und Davos – um nur einige dieser Stätten zu nennen (Driesch 2003).

Durch den vom italienischen Kliniker Forlanini (1847-1918) im Jahre 1882 erstmals angewandten Pneumothorax konnten klaffende Hohlräume in der Lunge geschlossen und die Bazillenstreuung eingedämmt werden. Durch den Pneumothorax kam es durch die Ruhigstellung der Lunge zur Verlangsamung des Lymphstromes und damit zur Verminderung der Bazillenausschwemmung. Diese Therapie wurde ein bis zwei Jahre lang fortgesetzt. Wenn die Kavernen nicht zum Ausheilen gebracht werden konnten, versuchte man, sie mit Einfüllen von Öl (Oleoathorax) zu schliessen.

Am internationalen medizinischen Kongress in Berlin am 4. September 1890 machte Koch die überraschende Mitteilung, dass es ihm gelungen sei, ein Mittel herzustellen, mit welchem beim Meerschweinchen eine tuberkulöse Erkrankung zum Stillstand gebracht werden könne. Er schlug vor, zweifellos durch die Erfolge der *post infectionem*-Vakzinierung gegen die Tollwut angeregt, das Tuberkulin für die Behandlung der Tuberkulose zu gebrauchen.

Mit dem benannten Mittel wurden auch Versuche beim Menschen durchgeführt und am 14. November veröffentlichte Koch die langersehnten Mitteilungen über die Wirkung seines Mittels an erkrankten Menschen. Eine grosse Zahl von Ärzten aus allen Gegenden Europas reisten nach Berlin, um die wunderbare und überall Staunen erregende Wirkung des Koch'schen Heilmittels, welches Tuberkulin genannt wurde, selber zu sehen und kennen zu lernen. Auch wurden an zahlreiche medizinische Fakultäten und Spitäler Flacons des Mittels für Versuche abgegeben. Erst im Jahre 1891 gab Koch Aufschluss über die Natur seines Mittels und über dessen Entdeckung (Anonym 1891c).

Die klinischen Versuche konnten aber die erhofften Erfolge nicht bestätigen und nach den Arbeiten von von Pirquet (1907) und Mantoux (1908) wurde das Tuberkulin nur noch als Diagnostikum gebraucht (Blancou 2003).

Trotz der grundlegenden Erkenntnis Kochs blieben also die Möglichkeiten der Tuberkulose-Bekämpfung noch während Jahrzehnten sehr beschränkt. Die Ansicht, dass es sich bei der Tuberkulinbehandlung um etwas Analoges handle wie bei der Serumtherapie gegen Rotlauf und andere Infektionskrankheiten, musste bald als Irrtum aufgegeben werden (Driesch 2003). Auch die Inhalation von antiseptischen Substanzen, wie Kreosot, Farbstoffen wie Trypanrot und -blau oder sogar Gold- und Kupferverbindungen, brachte nicht die erhoffte Heilung.

Klebs versuchte, das Tuberkulin von allen schädlichen Substanzen zu reinigen und glaubte dann, die heilende Substanz, das Tuberkulocidin, gefunden zu haben (Anonym 1892a). Seinerseits hatte Hirschfelder das Oxytuberkulin 1898 in subkutanen Injektionen in der Behandlung der Tuberkulose angewendet und in 70 Fällen befriedigende Resultate erzielt (Anonym 1898a).

Im Jahre 1912 wurde von Friedmann ein Geheimmittel publiziert, mit dem man angeblich durch zwei bis drei Injektionen auch schwere Fälle von Tuberkulose heilen konnte. Das Original-Friedmannmittel ging auf den Schildkrötentuberkulosebazillus zurück, den Friedmann als junger Student in einer Schildkröte mit schweren tuberkulösen Organveränderungen gefunden hatte, der später aber nie wieder in einer Schildkröte gefunden werden konnte. Mit ihm machten Ärzte der ganzen Welt günstige Erfahrungen.

Die Skepsis der Fachwelt war umso grösser, als dieses an das Wunderbare grenzende Mittel ein Geheimmittel bleiben sollte. Friedmann widersetzte sich jeder objektiven Nachprüfung. Mehrere Autoren konnten die Erfolge nicht bestätigen. Reklame, Propaganda und offenbar auch die Sorge um das gutgehende Geschäft erhitzen im Streit um das Friedmannmittel die Gemüter, und dies führte schliesslich zu Gerichtsverfahren. In der Humanmedizin wie auch in der Veterinärmedizin erwies sich das Friedmannmittel als erfolglos und wurde somit auch nicht als anerkanntes Medikament freigegeben (Casparius 1923; Gaier 1948).

Erst mit Streptomycin im Jahre 1943 hatten die Ärzte ein wirksames Medikament gegen den Tuberkulosebazillus in der Hand. Sulfonamide riefen bei Versuchen *in vitro* schon in geringer Konzentration eine Wachstumshemmung der Tuberkelbakterien hervor (Lembke 1947).

Die Resistenzlage der Tuberkelbazillen bereitete der Chemotherapie der Tuberkulose 1951 die grössten Sorgen. In Schweden stellte man bereits vor jeglicher Behandlung für Streptomycin eine 84%ige, für PAS eine 73%ige und für Conteben eine 64%ige Resistenz fest. Vielfach sah man sich zu einer Kombinationsbehandlung gezwungen, wobei eine PAS-Conteben-Behandlung als Standardbehandlung angewendet wurde (Witoszynskyj 1951).

Heutzutage sollte mit einer Viererkombination (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid) während zweier Monate begonnen werden, gefolgt von einer Zweierkombination mit Isoniazid und Rifampicin während vier Monaten. Trotzdem ist das Problem der Resistenz unverändert gross. 6,3% der zwischen 1995 und 1997 getesteten Isolate waren mindestens gegen eines dieser vier wichtigsten Antituberkulotika resistent (Anonym 2000).

### 3.4.3.2. Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?

Es ist klar, dass mit der Erforschung des Wesens der Tuberkulose auch deren Therapie änderte und sich nur langsam entwickelte. Die diesbezüglichen Versuche, gegen diese „Weltseuche“ vorzugehen, waren ebenso zahlreich wie verschiedenartig. Eine Zeit lang dominierte Arsenik, später Creosot, Milchsäure und Thymol, Flusssäure, phosphorsaurer Kalk, Schwefelwasserstoff, Menthol, Borsäure, Borax, Pikrinsäure, usw., welche teils *per os*, teils in Form von Inhalationen verabreicht wurden. Einiges Aufsehen erregte die empfohlene Inhalation von heisser Luft.

Da es bekannt war, dass auch Bakterien sich gegenseitig bekämpfen, wurden als Heilmittel auch Fäulnispilzkulturen und anderes inhaliert (Zschokke 1889).

Mit der Entwicklung der organischen Chemie und besonders der Farbstoffchemie wurden immer mehr organische Verbindungen mit bakterizider oder bakteriostatischer Wirkung entdeckt und in die Therapie eingeführt. Triphenylfarbstoffe wie Tryparosan, Azofarbstoffe wie Trypanblau und Trypanrot, Harnstoff-Naphthalinderivate wie Germanin, aber auch organische Metalloidverbindungen wie Salvarsan und Antimosan gehörten hierher, wobei diese Reihe durch Sulfonamide, wie Prontosil, Cibazol, Supronal u.a., bzw. Sulfone, wie Tibatin, Baludon usw., ergänzt wurde. Selbst wenn man noch die wichtigsten Akridinderivate wie Trypaflavin, Rivanol, Entozon und Atebrin hinzurechnet, ist das Arsenal der verwendeten Chemotherapeutika bei weitem nicht erschöpft.

Die Chemotherapie der Infektionskrankheiten wandte sich dem Tuberkulose-Problem relativ spät zu. Dennoch dürfte die Fülle und Mannigfaltigkeit der aufgefundenen synthetischen und organischen Verbindungen aus den verschiedensten Körperklassen, darunter auch stickstoff- und schwefelfreie, schwefelhaltige, schwefel- und stickstoffreiche, mit allen möglichen Varianten, überraschen. Die sehr ausführliche Übersicht von Witoszynskyj 1951, zeigt, dass eine Reihe der zur Bekämpfung der Tuberkulose beschrittenen Wege als Irrwege erkannt werden musste. Verblieben waren bis 1951 drei annähernd gleichzeitig in die Therapie eingeführte Tuberkulostatika: Conteben, PAS und eben Streptomycin bzw. Dihydrostreptomycin. Letzteres war besser verträglich als Streptomycin.

### **3.4.4. Bekämpfung**

#### **3.4.4.1. Wie wurde die Krankheit bekämpft?**

Schon in den 1880er Jahren stand es ausser Zweifel, dass die Ärzte mit allem Nachdruck darauf hinweisen mussten, dass die vom Menschen ausgeworfenen infektiösen Sekrete möglichst vollständig zerstört werden mussten, währenddem es selbstverständlich zunächst Aufgabe der Tierärzte war, alle Keime der Tuberkulose, die sich bei Tieren entwickelt hatten, zu vernichten. Hier fielen nicht nur die Sekrete, sondern auch die erkrankten Individuen in Betracht. Die ersten, die dieses Ziel vorzeichneten, waren Gerlach, Johne und Lydtin: Anzeigepflicht, Sperre der verseuchten Bestände, Tötung der kranken und verdächtigen Tiere, Desinfektion der verseuchten Örtlichkeiten und Gegenstände und Entschädigung der Besitzer für die polizeilich geschlachteten und nicht oder unvollkommen verwerteten Tiere. Fast in allen Staaten Europas wurden Stimmen laut, welche eine energische, womöglich staatliche Bekämpfung der Tuberkulose verlangten (Zschokke 1889).

Tier

Nach Aristoteles, der die Tuberkulose als kontagiös betrachtete, gab es keine weiteren Dokumente, die die Kontrolle der Krankheit behandelten. Die weisen Grundsätze verschiedener Autoren über die Hygiene in der Landwirtschaft, v.a. die Empfehlung der sofortigen Trennung von kranken und gesunden Tieren, halfen mit, eine Infektion zu vermeiden.

Die von Bang durchgeführten Experimenten belegten, dass Kälber durch den Kontakt mit ihrer Mutter erkranken konnten, und dass solche, die sofort nach der Geburt isoliert wurden, die Krankheit nicht bekamen. Darauf stützte er einen Teil seines Bekämpfungsplanes (Blancou 2003).

#### **Die Bekämpfungsverfahren**

Die Bestrebungen zur systematischen Bekämpfung der die Viehwirtschaft schwer schädigenden Rindertuberkulose gehen in verschiedenen Ländern auf mehr als 110 Jahre zurück.

#### **Das Bang'sche Verfahren**

Der erste, dem es 1892 gelang, ein in der Praxis durchführbares Verfahren zur Tilgung der Rindertuberkulose mit Hilfe des Tuberkulins auszuarbeiten, war Bang in Kopenhagen. Dänemark führte seine Bekämpfungsmethode bereits im Jahre 1893 ein (Flückiger 1944; Gräub 1931):

- Durchführung der Tuberkulinprobe
- Trennung der positiv reagierenden Tiere
- Schlachtung der offen erkrankten Tiere
- Aufzucht der Kälber reagierender, sonst aber anscheinend gesunder Kühe, unter sofortiger Entfernung nach der Geburt aus dem infizierten Stall
- Sorgfältige Desinfektion des Stalles
- Ein- oder zweimalige Tuberkulinisierung pro Jahr



Die systematische Bekämpfung der Tuberkulose in Dänemark kam aber erst zu Beginn der 1930er Jahre richtig in Schwung. Zwei voneinander unabhängige Faktoren waren es, die die Bekämpfung günstig beeinflussten. Jensen und andere Autoren zeigten, dass die Tuberkulose des Menschen nicht selten bovinen Ursprungs war, und sie trugen diese Erkenntnis in die Öffentlichkeit. Andererseits wurden damals in Dänemark im Zuge der Krisenbekämpfung viele Kühe geschlachtet, und dabei beachtet, dass besonders Reagenten abgetan wurden (Luder 1948).

Nach ähnlichem Verfahren wurde später auch in Norwegen, Schweden, den Niederlanden, der Schweiz und anderen Ländern erfolgreich vorgegangen (Schliesser 1982).

#### Das Ostertag'sche Verfahren

Das Bang'sche Verfahren war nicht in jedem Land durchführbar. Darum war Siedamgrotzky im Jahre 1899 der Meinung, dass die Beschränkung auf die Ausmerzung der offen tuberkulösen Rinder auch einen ausreichenden Schutz gewährleiste. Ostertag griff diesen Gedanken auf und baute ihn zu seinem nach ihm benannten Bekämpfungsverfahren, das sogenannte Ostertag'sche Verfahren aus. Dieses bezweckte in erster Linie die systematische Ausmerzung der mit offener Tuberkulose behafteten Tiere, basierend auf der klinischen und bakteriologischen Untersuchung. Dazu legte diese Methode das Hauptgewicht auf die Aufzucht der neugeborenen Kälber mit gekochter Milch oder mit Milch tuberkulosefrei befundener Kühe. Hingegen wurde von einer Tuberkulinprobe bei erwachsenen Tieren abgesehen (Flückiger 1944; Gräub 1931; Seiferle 1930b).

Dieses Verfahren wurde zunächst ab 1900 auf freiwilliger Basis in der Ostpreussischen Herdbuchgesellschaft angewandt und mit dem Inkrafttreten des Deutschen Viehseuchengesetzes im Jahre 1912 als sogenanntes „freiwilliges Tuberkulosetilgungsverfahren“ im ganzen damaligen deutschen Reich eingeführt (Schliesser 1982).

#### Das Radikalverfahren

In anderen Ländern, zuerst in den Vereinigten Staaten, wurde seit 1917 konsequent ein drittes Verfahren, nämlich das sogenannte Radikalverfahren, eingeführt. In diesem Fall wurden alle Reagierenden unter Gewährung staatlicher Entschädigung geschlachtet. So kam es, dass die Zahl der tuberkulinierten Rinder von 20 000 Stück im Jahre 1917 auf 1,3 Millionen im Jahre 1923 und 9,7 Millionen Stück im Jahre 1927 anstieg (Gräub 1931; Seiferle 1930b).

## In der Schweiz

Mit Ausnahme der in der Fleischschauverordnung aufgenommenen Bestimmungen, wurden bis 1889 in der Schweiz in keiner Weise Schritte gegen die Tuberkulose auch nur vorgeschlagen. Zschokke versuchte diese Lücke zu füllen. Hier seine Vorschläge (Zschokke 1889):

- Belehrung des Volkes
- Genaue Aufzeichnungen über das Vorkommen der Tuberkulose
- Mit Tuberkulose behaftete Tiere von der Zucht ausschliessen
- Rationelle diätetische Pflege von Menschen und Tieren
- Anzeigepflicht
- Verbot des Handels mit erkrankten Tieren
- Schlachtung der erkrankten Tiere
- Desinfektion der Stallungen.

Im Jahre 1889, also noch vor der Entdeckung des Tuberkulins, startete man einen Versuch, die Bekämpfung der Rindertuberkulose in der ganzen Schweiz einzuführen. Die Errichtung obligatorischer Viehversicherungen erachteten die Bundesbehörden als das geeignete Mittel; die Tuberkulosebekämpfung gelang damit jedoch nicht (Andres 1953).

In der Schweiz waren die drei oben aufgeführten Bekämpfungsverfahren 1907 bekannt, aber sie waren praktisch noch nicht durchführbar, oder es mangelte an einem sichtbaren Erfolg. Die Schutzimpfung nach Behring oder Koch-Schütz war zu diesem Zeitpunkt noch keineswegs so erprobt, dass man sie allgemein einführen konnte.

Die Aufklärung durch Wort und Schrift hatte bewirkt, dass einsichtige Landwirte ihre Bestände zu sanieren begannen. Das war aber zu wenig und sogar dort, wo die Elimination der kranken Tiere von den staatlich unterstützten Viehversicherungen entschädigt wurde, waren die Fortschritte recht bescheiden. Der schwache Punkt des Systems lag darin, dass einer obligatorischen Untersuchung aller Viehbestände und der allgemeinen Anzeigepflicht zu grosse Schwierigkeiten gegenüber standen (Anonym 1907b).

Für die schweizerischen Verhältnisse empfahl Seiferle 1930 ein kombiniertes Verfahren, das sich teils an Bang, teils an Ostertag anlehnte und sich in den Grundzügen mit der von Januschke in der damaligen Tschechoslowakei eingeführten Methode deckte. In erster Linie beabsichtigte er, die Bazillenausscheider zu eliminieren. Daneben verlangte er auch nach Möglichkeit eine Separierung der gesunden von den verdächtigen Tieren, eine tuberkulosefreie Aufzucht und Massnahmen zur Verhütung der Einschleppung der Tuberkulose durch neu zugekaufte Tiere (Gräub 1931).

Für Gräub war eine individuelle Tuberkulosebekämpfung in Form eines anpassungsfähigen Bekämpfungsplanes in der Schweiz eine Notwendigkeit. Wenn man nach einem variablen Plan individuell vorgegangen wäre, so hätten sich die Betriebe ganz von selbst in verschiedene Kategorien eingeteilt (Gräub 1931):

- Betriebe, in denen die wirtschaftlichen Verhältnisse die nötigen Voraussetzungen zur Tilgung der Tuberkulose boten
- Betriebe, in denen diese Voraussetzungen nur zum Teil vorhanden waren und in denen man sich mit der Eindämmung der Tuberkulose zufrieden geben musste
- Betriebe, in denen eine einigermaßen erfolgreiche Bekämpfung ohne grundlegende Änderungen der wirtschaftlichen und baulichen Verhältnisse nicht durchzuführen war.

Obwohl die Radikalmethode die sicherste war, waren solche Massnahmen nur da möglich, wo die Krankheit in verhältnismässig geringer Ausbreitung vorkam. Sie kamen für Länder wie die Schweiz vorläufig nicht in Frage. Kein einziges der erwähnten Verfahren hätte sich ohne Abänderung für die Schweiz geeignet.

Die Grundlage für die Bekämpfung der Tuberkulose in der Schweiz bildete das Bang'sche Verfahren. Neu war im schweizerischen Verfahren, dass positiv reagierende Tiere in den einzelnen Betrieben nicht bloss von den anderen getrennt, sondern unter gegebenen Verhältnissen entfernt werden sollten, und zwar unter weiterer Nutzung oder durch Schlachtung von unwirtschaftlich erscheinenden Tieren. Das schweizerische System, das 1934 eingeführt aber schon früher vorgeschlagen wurde, konnte somit als „Kombination der Bang'schen mit der amerikanischen Radikalmethode“ bezeichnet werden (Anonym 1907b; Flückiger 1944).

Im Jahre 1937 wurde in Graubünden durch Volksabstimmung erstmals in einem Kanton die staatliche Tuberkulosebekämpfung beschlossen, nachdem ein Bundesratsbeschluss vom Jahre 1934 jenen Kantonen, welche die Bekämpfung in Angriff nahmen, finanzielle Unterstützung zugesichert hatte und auch die technischen Belange, besonders die Durchführung der Tuberkulinprobe, geregelt hatte. Der Beschluss war vor allem der Verdienst des damaligen Kantonstierarztes Margadant und seines Nachfolgers Fromm. Fromm hatte bereits seit 1932 in seiner Heimatgemeinde Malans den Beweis für die Richtigkeit des systematischen Ausmerzverfahrens erbracht. Malans war das Zentrum einer erfolgreichen Rindertuberkulosebekämpfung für die ganze Schweiz.

Vielen Hindernissen zum Trotz waren Ende 1947 alle bündnerischen Viehbestände dem Verfahren angeschlossen und die Reagenten ausgemerzt. An die Kosten für die Sanierung leisteten die Viehbesitzer wohl wesentliche Beiträge, die Hauptkosten jedoch trugen der Bund und der Kanton. Dazu muss man sagen, dass der Verseuchungsgrad in Graubünden nie besonders hoch war. Am Anfang betrug er knapp 11%, während im Rest der Schweiz eine Verseuchung von 15 bis 90% je nach Gegend vorhanden war (Andres 1953).

Nachdem Zwicky die Gelegenheit hatte, in Dänemark, Schweden und Finnland verschiedene Bekämpfungsverfahren zu studieren, entwickelte er einen Aktionsplan, der im Oktober 1941 vorgelegt wurde (Zwicky 1942):

- Die erfolgreiche Bekämpfung der Rindertuberkulose erforderte eine systematischere Zusammenarbeit aller daran interessierten Kreise
- Durch intensive Propaganda war das Interesse für eine allgemeine Tuberkulose-Bekämpfung auf möglichst freiwilliger Grundlage zu wecken. Dabei musste auf die Verhütung der Ansteckung durch rationelle Haltung und Pflege und namentlich durch Vorsichtsmassnahmen beim Viehverkehr besonderer Wert gelegt werden
- Die gesetzlichen Grundlagen wurden durch die Ergänzung des Bundesratsbeschlusses über die Bekämpfung der Rindertuberkulose vom 9. März 1934 erstellt. Es waren ausser der offenen auch andere Formen der Tuberkulose in das Bekämpfungsverfahren einzubeziehen
- Die Methodik der Tuberkulinisierung musste vereinheitlicht werden
- Für die Schaffung tuberkulosefreier Zonen in den Zuchtgebieten waren folgende besonderen Massnahmen erforderlich:
  - a) Ausmerzungen aller Reagenten
  - b) Auf der Weide durften die Tiere aus tuberkulosefreien Beständen nicht mit unkontrolliertem Vieh in Berührung kommen
  - c) Zugekaufte Tiere mussten tuberkulosefrei sein und hätten aus tuberkulosefreien Beständen stammen sollen
- Der wirksamste Einfluss war über das Zuchtprämierungswesen auszulösen; Prämierung nur von tuberkulosefreien Zuchtstieren, Bevorzugung von Stieren aus tuberkulosefreien Beständen
- Sobald es die Verhältnisse gestatteten, hätte durch die Milchverbände die systematische Tuberkulose-Bekämpfung noch auf folgende Weise unterstützt werden sollen:
  - a) Abgabe einer besonderen Prämie oder Anlegen von Vorzugspreisen für Milch aus tuberkulosefreien oder dem Verfahren angeschlossenen Beständen
  - b) Prämierung der sauberen Haltung, guten Pflege und rationellen Fütterung der Milchtiere
  - c) Förderung des Umbaus unhygienischer Stalleinrichtungen
- Alle Tiere mit starker Tuberkulose-Ausbreitung (bei der Schlachtung) mussten zur Anmeldung gelangen und die betreffenden Bestände einer orientierenden Tuberkulinisierung unterzogen werden

Der nächste Schritt bestand auf eidgenössischer Ebene darin, dass das BVET die bis 1943 gemachten Erfahrungen umsetzte und vorschlug, dass im Bekämpfungsverfahren in allen Kantonen nach folgenden Gesichtspunkten vorgegangen werden sollte (Flückiger 1943):

- a) In Gegenden mit geringem Befall hätte die Bekämpfung für sämtliche Viehbesitzer obligatorisch erklärt werden sollen, wobei die betroffenen Tiere restlos ausgemerzt werden sollten
- b) In Gegenden mit mittlerem Befall hätte ebenfalls das Obligatorium eingeführt werden sollen, wobei sich die Ausmerzungen am Anfang aus finanziellen Gründen auf offen tuberkulöse Tiere zu beschränken hatten
- c) In Gegenden mit starkem Befall hätte zunächst bloss die Initiative des Besitzers für das Bekämpfungsverfahren erweckt werden sollen.

Während der Bundesratsbeschluss vom Jahre 1934 bloss in zwölf Kantonen zur Anwendung gelangte, fand derjenige von 1942 grösseres Interesse. Schon 1943 folgten weitere sechs Kantone nach. Nach Mitte 1945 war das Verfahren in allen Kantonen offiziell eingeführt.

Flückiger forderte eine Qualitätsmilcherzeugung nach gesundheitlichen Gesichtspunkten. Darin lag der Schwerpunkt für die Tilgung der Rindertuberkulose. Diese Strategie wurde durch den Umstand bestätigt, dass in den meisten Ländern, in denen die Krankheit eingedämmt oder getilgt werden konnte, eine Preisabstufung nach gesundheitlichen Eigenschaften der Milch durchgeführt wurde. Mehr und mehr musste in den einzelnen Gegenden auf eine obligatorisch beschlossene Bekämpfung gedrängt werden, andernfalls hätten sich die Aufwendungen nicht immer rechtfertigen lassen (Flückiger 1949).

In anderen Ländern

Die Verhältnisse in den westeuropäischen Staaten sahen 1950 sehr unterschiedlich aus (Tab. 40).

Tabelle 40: Situation in der Bekämpfung der Rindertuberkulose in einigen Ländern um 1950

<b>Land</b>	<b>Bemerkungen</b>
Österreich	1950 wurde spontan mit der Bekämpfung begonnen
Belgien	Im Jahre 1937 nahmen 1 432 Genossenschaften den freiwilligen Plan an; klinische Untersuchung und Tuberkulinisierung; 1951 stellte die Regierung 200 Millionen Franken für die Bekämpfung zur Verfügung
Dänemark	1937 waren zirka 75% der Bestände der Tuberkulinprobe unterzogen worden. 1950 war der Gesamtbestand praktisch tuberkulosefrei
Frankreich	Die Bekämpfung war noch nicht organisiert
Irland	Angeordnet waren Bekämpfungsmassnahmen, die auf der klinischen Untersuchungen beruhten. Für die vollständige Tilgung war ein Plan in Bearbeitung
Italien	Die Massnahmen bestanden in der klinischen Untersuchung und der bakteriologischen Untersuchung der für die menschliche Ernährung bestimmten Milch. In einzelnen Provinzen wurde die BCG-Impfung vorgenommen
Luxemburg	Die Tiere und die Milch wurden zweimal im Jahr untersucht. Sämtliche Tuberkulose-Anzeichen im Schlachthof unterlagen der Anzeigepflicht
Niederlande	Systematische Tuberkulinisierung. 1950 gewährte die Staatskasse für die Rindertuberkulosebekämpfung einen Kredit von 50 Millionen Gulden

Tabelle 40 ff.

Land	Bemerkungen
Norwegen	Tuberkulinprobe auf breiter Basis, so dass 1950 im ganzen Land nur noch 15 mit Tuberkulose infizierte Bestände gezählt wurden
Schweden	Systematische klinische Untersuchung und Tuberkulinprobe. Im Jahre 1950 konnten 97% der Bestände für tuberkulosefrei erklärt werden
England	Tuberkulinprobe und Schaffung von tuberkulosefreien Gebieten
West-Deutschland	Klinische Fälle waren anzeigepflichtig. 1952 waren Massnahmen in Bearbeitung, welche die Tuberkulinisierung vorsahen.

(Quelle: Flückiger 1952)

### Heil- und Schutzimpfung

Die überraschenden praktischen Erfolge Pasteurs mit Schutzimpfungen verlegten in den 1880er Jahren das Schwergewicht auf die bakteriologische und immunbiologische Seite.

Koch selbst nahm den Gedanken der künstlichen Tuberkulose-Immunisierung sogleich auf. Bei den Kontrolltieren durchbrachen die Bazillen die Lymphknotenbarriere und führten nach vier bis fünf Wochen zu einer generalisierten Tuberkulose. Bei den schon kranken Tieren blieben die subkutan injizierten virulenten Bazillen an der Injektionsstelle liegen und wurden mit dem nekrotisch gewordenen Gewebe der Umgebung abgestossen (Gräub 1954).

### Das Tauruman und das Bovovaccin

1901 sprach Koch von zwei zwar sehr eng verwandten, aber trotzdem unterschiedlichen Erregern, die die Tuberkulose beim Menschen und beim Tier verursachten. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Bakterien ergab sich für ihn aus Übertragungsversuchen mit humanen Tuberkelbakterien auf das Rind. Mit diesen konnte Koch das Krankheitsbild der Tuberkulose nicht auslösen. Daraus ergab sich letztlich der Gedanke, Rinder mit humanen Tuberkelbakterien zu immunisieren.

Schutzimpfungsversuche gegen die Rindertuberkulose wurden in grossem Mass von 1900 bis 1910 mit den Impfstoffen Tauruman (1905, lebende, voll virulente Tuberkelbakterien vom *Typus humanus*) und Bovovaccin (gleichzeitig und unabhängig, ebenfalls lebende humane Tuberkelbakterien) von Koch-Schütz bzw. von Behring und von anderen Forschern vorgenommen. Diese Verfahren mussten jedoch aufgegeben werden, da die intravenös verabreichten humanen Tuberkelbazillen mit der Milch ausgeschieden wurden, der Impfschutz schon nach einem halben Jahr abnahm und nach zwei Jahren gänzlich verschwand. Dazu waren die Impfungen für das Tier nicht immer ungefährlich (Anonym 1903; Bisping 1998; Gräub 1954).

## Das Antiphymatol

In den Jahren 1903-1906 hatte Klimmer das Antiphymatol, eine Kombination von einem besonderen Schutz- und Impfverfahren und gewissen leicht durchführbaren hygienischen Massnahmen, erarbeitet. Es handelte sich um Tuberkelbazillen menschlichen Ursprungs, die durch die Einwirkung höherer Temperatur und Kaltblüterpassagen ihre Infektiosität verloren hatten. Das Antiphymatol war laut Klimmer für Rinder, Impftierarzt, Stallpersonal und Konsumenten von Fleisch und Milch absolut ungefährlich (Klimmer 1910). Die Schutzwirkung des Antiphymatols vermochte aber nicht zu befriedigen (Frei 1914a, b).

## Die Heyman-Methode

Auch Heyman-Gent schlug eine Methode zur Tuberkuloseschutz- und Heilimpfung vor. Sie bestand in der subkutanen Applikation von in Schilfsäckchen eingeschlossenen Tuberkelbazillen. Aus diesem Schilfsäckchen hätten die Bakterienprodukte in den Körper hinausdiffundieren und diesen zu Abwehrprozessen veranlassen sollen.

Auch diese Methode konnte die Erwartungen nicht erfüllen. Das Tuberkuloseschutz- und Heilimpfungsverfahren harzte also immer noch der Entdeckung (Frei 1915b).

Bis 1917 wurden 32 verschiedene Schutzimpfungsverfahren durch 27 Forscher ausgearbeitet. In der Regel bestand der Impfstoff aus voll virulenten, oder abgeschwächten, oder getöteten menschlichen Tuberkelbazillen, aber auch andere säurefeste Bazillen kamen zum Einsatz (Guillebeau 1917).

## Das Valtuberkulin

Die Resultate der ersten Impfungsversuche veranlassten Römer zu systematischen Versuchen an Meerschweinchen und Schafen (1907-1909). Sie ergaben die für die ganze neuere Beurteilung der Tuberkulose entscheidende Erkenntnis, dass tuberkulöse Tiere gegenüber einer Neuinfektion mit Tuberkelbazillen eine deutlich erhöhte Widerstandsfähigkeit besitzen; eine „Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose“ (Krause 1938).

Um das Maximum der Immunität zu erreichen, musste man daher versuchen, durch Impfung einer entsprechenden Dosis virulenter, arteigener Bazillen einen tuberkulösen Herd zu erzeugen, der nicht ausheilte, aber trotz starker Beanspruchung des Tieres auch nicht zur Metastasierung führte. Dies war die Meinung von Selter im Jahr 1928, der die einzusetzenden, noch virulenten Bazillen Valtuberkulin nannte (Blum 1928a).

## Der P-Stamm

Ausgehend von der Erkenntnis, dass sich Versuchsergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Tierarten übertragen lassen, haben in der Schweiz Gräub und seine Mitarbeiter seit 1932 experimentelle Untersuchungen zur tuberkulösen Reinfektion an Rindern vorgenommen. Durch die Impfung von Rindern mit dem P-Stamm entstand ein Primärkomplex, der auf die Impfstelle und den regionären Lymphknoten beschränkt blieb und von dem eine schützende Wirkung gegen spätere virulente Infektionen ausging. Die Schutzwirkung zeigte sich im Auftreten des Koch'schen Phänomens an der Injektionsstelle (stark beschleunigte Abwehrreaktion des Gewebes an der Injektionsstelle, die zur Eliminierung der Infektion durch nekrotische Abstossung mit oder ohne vorangehende Abszedierung führte) und im Ausbleiben von tuberkulösen Veränderungen in den inneren Organen. Durch planmässige Reinfektionen mit dem P-Stamm liess sich die Schutzwirkung über Jahre hinaus aufrechterhalten (Gräub 1954; Saxer 1952).

## Die BCG-Impfung (Bacillus Calmette-Guérin)

Im Grundsatz führten alle nachfolgenden Impfstoffentwicklungen zu dem gleichen ernüchternden Ergebnis. Eine herausragende Rolle spielte der BCG-Impfstoff (Bacillus Calmette-Guérin), der allerdings von vornherein als Impfstoff für den Menschen entwickelt wurde, aber später auch beim Rind Anwendung fand. Er war ein Beispiel für die Impfung mit lebenden, aber avirulenten Tuberkelbakterien.

Calmette und Guérin schwächten während 13 Jahren einen bovinen Tuberkulosestamm durch 230 ununterbrochene Passagen auf Rindergalle-Glycerin-Kartoffel-Nährboden derart ab, dass er auch für Neugeborene avirulent wurde. Es gelang, einen wirksamen Schutz beim Rind und auch beim Menschen hervorzurufen (Zschokke 1924).

Die geimpften Tiere reagierten positiv auf Tuberkulin, was gleichbedeutend war wie eine Garantie für die Resistenz gegen Tuberkulose. Die positive Hautreaktion dauerte sechs bis acht Monate und wurde dann zweifelhaft. Nach dem zehnten bis elften Monat wurde sie negativ (Käppeli 1925).

Nach den Versuchen von Kaplan in Polen trat nach der BCG-Impfung beim Rind ein Impfschutz auf, der aber höchstens zwei Jahre wirksam blieb und auch durch Nachimpfungen nicht zu verlängern war.

In der selben Zeitperiode prüften viele Forscher den BCG-Impfstoff eingehend. Die Resultate bezüglich Virulenz und Immunisierungswert waren sehr unterschiedlich. Speziell bei Kindern liess sich eine Immunität auslösen. Während beim Menschen alle übrigen, die Tuberkuloseabwehr begünstigenden Massnahmen – freie Bewegung, Fernhaltung von Infektionen, Schonung, kein Crowding, usw. – getroffen werden konnten, war dies beim Tier praktisch nicht möglich. Der Stamm des BCG schaffte keine Immunität, die genügte, um unter natürlichen Bedingungen Schutz gegen die Tuberkulose zu verleihen, wenn die Tiere einer ernsthafteren Tuberkuloseinfektion ausgesetzt wurden (Flückiger 1949; Hedström 1935).



Auch später verlief die Entwicklung einer Vakzine für die Rindertuberkulose ohne Erfolg. So konnte Flückiger 1962 die Schlussfolgerung ziehen, dass sich Impfaktionen gegen die Rindertuberkulose als Bekämpfungsmassnahme nicht bewährt hatten (Bisping 1998; Gräub 1954; Saxer 1952).

### Die Chemotherapie

Unter den Methoden für die aktive Bekämpfung der Tuberkulose musste nach einer Chemoprophylaxe gesucht werden. In der Humantherapie hatte man chemische Produkte gegen die Tuberkulose erfolgreich eingesetzt. Mehrere Autoren berichteten auch vom erfolgreichen Einsatz von Isoniazid für die Prophylaxe der Rindertuberkulose. Studien mit anderen Mitteln (Phtivazid, Tubazid und PAS) führten auch zu günstigen Resultaten; der Einsatz von antituberkulösen Mitteln schützte die Mehrheit der Kälber gegen eine Infektion. Diese Massnahmen konnten in Beständen empfohlen werden, in denen das Risiko einer Infektion für die Kälber gross war (Rotov 1965).

### Mensch

Die Ansicht von Gerlach, Haubner und anderen, dass die Tuberkulose von Menschen und Tieren identisch sei, fand durch die Resultate von Koch Bestätigung. Die Tuberkulose des Rindes wurde geradezu als eine Ursache für die Tuberkulose des Menschen angesehen. Aber ebenso mussten wohl phthisische Menschen als Infektionsherde gelten. Es war zu erwarten, dass auch die tierischen Produkte Milch und Fleisch, welche Träger von Tuberkelkeimen werden konnten, strengeren Kontrollen unterworfen werden mussten. Fleischschauverordnungen wurden in Kraft gesetzt, deren Strenge das damals Übliche übertraf (Anonym 1883).

### Das Fleisch

Um 1890 war die Diskussion um den Verkauf von Fleisch tuberkulöser Tiere im Gange. Nocard glaubte an die Unschädlichkeit des tuberkulösen Fleisches und sagte am fünften internationalen tierärztlichen Kongress in Paris dazu: „Gleichviel, welches Verfahren man befolgen möge, so ist es von Wichtigkeit, die grossen Quantitäten gesunden Fleisches vor der Zerstörung zu retten.“

In Deutschland hatte das angewandte System des Verkaufes tuberkulösen Fleisches auf der Freibank mit der Anzeige der Krankheit und der Empfehlung einer genügend langen Kochzeit nicht die erwünschte Sicherheit ergeben.

Es wurde auch der Verkauf des Fleisches nach dessen Einsalzung vorgeschlagen. Dieses konnte nur nach langem Kochen genossen werden. Andere schlugen vor, das Fleisch erst nach überwachtem Kochen zu verkaufen (Anonym 1891a).

Leclainche schloss aus zahlreichen durchgeführten Versuchen folgendes: „Es besteht nicht ein einziger guter Versuch, der beweist, dass der Genuss des Fleisches von tuberkulösen Rindern die Tuberkulose zu erzeugen fähig ist. Die Muskeln enthalten höchst ausnahmsweise das Virus; das Fleisch der tuberkulösen Rinder ist sehr ausnahmsweise gefährlich; wo es gefährlich ist, ist es immer nur in einem gewissen Grade“ (Anonym 1895b).

Später wurde auch die Einteilung der Tuberkulose in verschiedene Grade für die Beurteilung des Fleisches im Schlachthof vorgeschlagen:

- Die örtliche Tuberkulose: unbedingt bankwürdig
- Die ausgebreitete Tuberkulose: bedingt bankwürdig
- Die generalisierte Tuberkulose: ungeniessbar.

Die Grenzen zwischen den verschiedenen Graden und damit auch in der Beurteilung waren aber nicht immer klar festzustellen (Anonym 1901c).

## Bilanz

Die grössten Erfolge verzeichnete unbestreitbar die amerikanische Radikalmethode, die im Verlaufe der Zeit auch anderwo, so z.B. in Russland, eingeführt wurde.

Auch mit dem Bang'schen Verfahren wurden im Verlaufe der Jahre bedeutsame Fortschritte erzielt. Dies traf besonders für die nordeuropäischen Staaten zu.

Kritik an der Konzeption des Ostertag'schen Verfahrens setzte schon in den frühen 1920er Jahren ein (Haupt, 1925) und richtete sich später vor allem gegen die geringe Leistungsfähigkeit der vorgeschriebenen klinisch-bakteriologischen Untersuchung zur Feststellung infizierter Tiere. Sie endete schliesslich in den Berichten von Beller (1930), sowie den Untersuchungen von Wagener (1936), Wagener und Nikolaus (1937) sowie Pröscholdt (1937). 1939 schliesslich wurde dieses Verfahren offiziell eingestellt, nachdem sich aufgrund von Tuberkulinisierungen gezeigt hatte, dass in den dem Tilgungsverfahren angeschlossenen Rinderbeständen der Prozentsatz an Reagenten im Durchschnitt höher lag als in nicht angeschlossenen Betrieben (Schliesser 1982).

Das Internationale Tierseuchenamt in Paris hatte 1948 festgestellt, dass sich ein Bekämpfungsverfahren auf hygienischer Grundlage nach Art des schweizerischen Systems, wenn es zuverlässig durchgeführt wurde, als erfolgreich erwies, und dass eine bessere Methode bis anhin nicht zur Verfügung stand. „Die Einführung eines solchen Systems konnte sämtlichen Staaten wärmstens empfohlen werden“ (Flückiger 1949).

### 3.4.4.2. Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert?

Als Koch nach der Entdeckung des Erregers die Identität der menschlichen und tierischen Tuberkulose postulierte, wurden die ersten Vorschriften über die Fleisch- und Milchkontrollen eingeführt (Wagner 1929).

1896 begnügte man sich nicht mehr mit der Verschärfung der Fleischschau und mit der Errichtung von Viehversicherungen, so wohltuend und unerlässlich beide waren. Vielmehr sahen es die Viehbesitzer ein, oder sie wurden durch die Macht der Verhältnisse gezwungen, die Sanierung ihrer Bestände vorzunehmen. Zschokke wünschte sich, dass das Tuberkulin zum Nachweis der Tuberkulose auch in der Schweiz mehr und mehr Eingang finden würde (Zschokke 1896).

1901 widerlegte Koch seine früheren Auffassungen und deklarierte die Verschiedenheit der humanen und tierischen Form. Das hatte zur Folge, dass der Enthusiasmus in der Bekämpfung der Rindertuberkulose abflachte. In diesem Sinne gab es anfang des 20. Jahrhunderts keine markanten Fortschritte zur Tilgung der Tuberkulose zu verzeichnen (Wagner 1929).

Neben den Versuchen durch rein veterinärpolizeiliche Massnahmen gegen die Tuberkulose des Rindes vorzugehen (Österreich, Tschechoslowakei, Frankreich), die aber auf der ganzen Linie versagten, waren es vor allem die beiden klassischen Bekämpfungsverfahren nach Bang und Ostertag, die entweder in ihrer ursprünglichen Form, oder in Anpassung an örtlichen Verhältnissen in den verschiedensten Ländern angewandt wurden und, wo sie günstige Voraussetzungen fanden, auch Erfolge aufweisen konnten (Seiferle 1930b).

Das Bang'sche Verfahren musste aber überall dort versagen, wo sein straffes System aus irgendwelchen Gründen nicht durchführbar war. Diese Erfahrung machte man in Deutschland, Finnland, zum Teil in Schweden und auch in der Schweiz (Seiferle 1930b).

Eine weitere prophylaktische Massnahme war die Impfung. Im Gegensatz zur Vakzinierung von Menschen gegen die Tuberkulose mit BCG-Vakzine seit den frühen 1920er Jahren, wurde die Impfung der Tiere immer für eine ungeeignete veterinärmedizinische Option gehalten. Wenn man den Erfolg von Bekämpfungsprogrammen gegen die Rindertuberkulose heute betrachtet, scheint es unwahrscheinlich, dass die Impfung als eine Alternative zur Tuberkulinsierung eingeführt werden könnte. In einigen geographischen Regionen oder in Wildrinderpopulationen könnte aber die Entwicklung einer Vakzine ein nützliches Hilfsmittel der Tuberkulosekontrolle sein (Newell und Hewinson 1995).

#### In der Schweiz

In den 1920er Jahren wurde, dem Beispiel Deutschlands folgend, hauptsächlich das Ostertag'sche Verfahren angewendet. Es war sehr kostspielig und schliesslich erfolglos. Im gleichen Zeitraum wurden auf Veranlassung des BVET, insbesondere im Kanton Zürich, auch verschiedene Schutz- und Heilimpfungen versucht. Die Resultate waren absolut entmutigend und brachten die rationelle Bekämpfung um mindestens ein Jahrzehnt in den Rückstand (Andres 1953).

Dass auch in der Schweiz etwas gegen die Tuberkulose des Rindes geschehen musste, wurde 1930 von niemanden in Frage gestellt. Neben verschiedenen Vorschlägen von Fachleuten (Zschokke, 1896, Nüesch, 1906, Ehrhardt, 1914, Flückiger, 1928, u.a.) wurden von Bund und Kantonen auch wiederholt praktische Versuche unternommen: Einführung der obligatorischen Viehversicherungen, unentgeltliche Abgabe von Tuberkulin, Aufstellung neuer Massregeln zur Bekämpfung der Rindertuberkulose durch die kantonale Kommission für Landwirtschaft Zürich im Jahre 1906 usw. (Seiferle 1930b).

Schon frühzeitig ergab sich die Notwendigkeit zu einem umfassenden Aufklärungsfeldzug. Im Jahre 1939 lief der erste Aufklärungsfilm, der 1946 in zweiter, verbesserter Fassung herauskam.

Um das Interesse zu heben, beschloss ein grosser Milchverband für die Milch aus tuberkulosefreien Beständen einen Mehrpreis von einem halben Rappen zu bezahlen, wobei je ein Drittel vom Verband, von den Kantonen und vom Bund übernommen wurde. Der Ansporn für die Sanierung war dadurch derart gross, dass schon sehr bald der Beschluss wieder aufgehoben werden musste, da das Geld nicht ausreichte (Flückiger 1952).

### 3.4.5. Tierseuche

#### 3.4.5.1. Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?

Seit dem Altertum begleitete diese weit verbreitete Plage die Menschheit. Ihr möglicher Zusammenhang mit der bovinen Tuberkulose wurde erst ab der Mitte des 19. Jahrhunderts vermutet. Auch deswegen fing man erst um 1880 an, von einer Tierseuche zu reden.

#### 3.4.5.2. Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert?

##### Wirtschaftlicher Effekt

Die Verluste, welche infolge der ganzen oder teilweisen Beschlagnehmung geschlachteter Rinder wegen Tuberkulose entstanden, mussten ausserordentlich hoch gewesen sein. Sie betrugen in Deutschland um 1910 jährlich etwa 18 Millionen Reichsmark. Hierzu kamen noch die ebenfalls recht erheblichen, aber nicht zahlenmässig berechenbaren Schäden während der oft langen Dauer der Krankheit durch schlechte Futterverwertung, verminderte Zucht- und Milchleistung, sowie Verringerung der Nutzungsdauer infolge von Notschlachtungen und vorzeitigen Todesfällen. Nicht zuletzt war auch die in Geldwert nicht zu berechnende Gefahr der Übertragung der Rindertuberkulose auf den Menschen zu erwähnen (Klimmer 1910).

Auch beim Menschen entstanden wegen der Tuberkulose viele Schäden. Mitte der 1930er Jahre schätzte Hauser die Zahl der überwachungs- und behandlungsbedürftigen Tuberkulösen unter der schweizerischen Bevölkerung auf rund 55 000. Die Schäden, die durch die menschliche Tuberkulose in der Schweiz verursacht wurden, berechnete Bruck in einer 1939 veröffentlichten Arbeit (Tab. 41).

Tabelle 41: Schäden durch Arbeitsausfall wegen Tuberkulose im Jahr 1939

<b>Grund</b>	<b>Betrag in Mio. CHF</b>
Arbeitsausfall der Gestorbenen	Ca. 8,8
Arbeitsausfall der Patienten	Ca. 82,9
Total	Ca. 91,7

(Quelle: Flückiger 1949)

Die Ausgaben für Heilzwecke nahm Bruck mit ca. 18 Millionen Franken pro Jahr an, was einer Quote pro Kopf der Bevölkerung von 4,50 CHF entsprach. Nach anderen Autoren belief sich der Arbeitsausfall von Tuberkulosekranken wesentlich höher als die angenommenen 91 Millionen Franken pro Jahr (Flückiger 1949).

Die materiellen Schäden, die der schweizerischen Volkswirtschaft durch die Rindertuberkulose jährlich verursacht wurden, sind zusammengefasst in der Tabelle 42 aufgeführt.

Tabelle 42: Geschätzte jährliche Verluste an Rindertuberkulose in der Schweiz um 1940

<b>Grund</b>	<b>Betrag in Mio. CHF</b>
Leistungen der Viehversicherungskassen bei Notschlachtungen infolge Rindertuberkulose (unter Einbezug des gesamten Viehbestandes)	3
Verluste an tuberkulösen Fleischschaukonfiskaten	2
Wertverminderung der Tiere wegen tuberkulösen Erkrankungen	11
Schäden wegen vorzeitigem Abgang von Milchkühen zufolge Tuberkulose	4
<b>Total</b>	<b>20</b>

(Quelle: Flückiger 1943)

Die indirekten Schäden, die in der Tabelle 42 nicht berücksichtigt sind, waren schwierig zu eruieren, wurden aber auf rund 30 Millionen Franken geschätzt. Unter Einbezug dieser Summe waren somit die Totalverluste, die der schweizerischen Volkswirtschaft durch die Rindertuberkulose entstanden, auf jährlich etwa 50 Millionen Franken zu schätzen (Flückiger 1955b).

#### Zoonotischer Effekt

Die Übertragungsversuche von Klencke (1843), Villemin (1865) und anderer Autoren wurden in den darauffolgenden Jahren in der vielfältigsten Weise und an den unterschiedlichsten Tierarten wiederholt. Der Veterinärprofessor Chauveau postulierte dabei die gemeinsame Pathogenität des infektiösen Agens für Mensch und Tier (1870) und bestätigte damit Gedanken, die bereits Villemin angestellt hatte. Insgesamt gesehen erbrachten diese Versuche die Erkenntnis, dass die Tuberkulose bei Mensch und Tier eine gemeinsame Ursache hatte. Auch Koch war zunächst dieser Meinung, wich aber später von seiner Ansicht ab, als seine Übertragungsversuche misslangen (Anonym 1901a; Bisping 1998).

Die Entwicklung und Vervollkommnung der Methoden der Typen-/Artendifferenzierung der Mykobakterien schufen die Grundlagen, den Anteil der *Mycobacterium bovis*-Infektionen an der Tuberkulose des Menschen zu bestimmen. Zu diesem Thema sind zahlreiche Arbeiten erschienen (Bisping 1998).

#### 3.4.5.3. Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt?

In der Schweiz enthielt die Botschaft des Bundesrates vom 15. März 1915 über das Bundesgesetz betreffend die Bekämpfung von Tierseuchen auch einen Abschnitt über die Rindertuberkulose. Damals musste davon abgesehen werden, dieselbe den Tierseuchen im Sinne von Artikel 1 des Gesetzes vom 13. Juni 1917 gleichzustellen. Dagegen war in Artikel 2 die Möglichkeit geschaffen worden, dass der Bundesrat bis zum Erlass eines Bundesgesetzes über die Bekämpfung der Rindertuberkulose die Vorschriften des Tierseuchengesetzes, soweit sie sich dafür eigneten, auf die äusserlich erkennbaren Fälle der Tuberkulose des Rindes anwendbar erklären konnte.

Erst am 29. März 1950 wurde das Bekämpfungsverfahren durch ein Bundesgesetz geregelt, das mit grosser Stimmenmehrheit vom Schweizer Volk angenommen wurde und seit 1. Januar 1951 in Kraft ist. Es wurde den Kantonen überlassen, das Verfahren nach Gebieten sowie schrittweise anzuordnen. Es war den Kantonen freigestellt, die Bekämpfung auf freiwilliger Basis durchzuführen oder gebietsweise, bzw. für den ganzen Kanton obligatorisch zu erklären.

1953 waren alle Kantone und über zwei Drittel der schweizerischen Rindviehbestände angeschlossen und von diesen wiederum zwei Drittel tuberkulosefrei.

### **3.4.6. Ursache**

#### **3.4.6.1. Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen?**

1500 Jahre vor Christus führten die Menschen in Indien die Tuberkulose bei Elefanten auf Überbelastung und übermässige Sonnen- und Hitzeeinwirkung zurück.

In Deutschland wurde seit dem 16. Jahrhundert die pleurale Lokalisation der Tuberkulose bei Rindern als „Franzosenkrankheit“ bezeichnet, und man dachte, sie stamme von der Syphilis ab.

Fracastoro (1546) war der erste, der eine Beteiligung eines übertragbaren Agens vermutete. Diese These wurde 1720 von Marten wieder aufgenommen. Er war der Meinung, Phthisis sei durch „*Animacula* oder wundervolle winzige lebende Kreaturen“ verursacht, die zu klein waren, um sie von blossen Auge sehen zu können.

Hazard (1795) schrieb die Tuberkulose der Milchkühe der schlechten Hygiene und dem gesundheitsschädlichen Futter und Wasser zu und fügte hinzu, dass „der Krankheitskeim sogar erblich zu sein scheint.“ Die Theorie einer konstitutionellen anstatt einer kontagiösen Krankheit wurde später wieder verbreitet.

Hurtel (1839) hielt die Feuchtigkeit und die Kälte, die Übermüdung und eine Unterernährung für zuständig.

Buhl (1857) erklärte die Tuberkulose als eine Infektionskrankheit und die verkäsende Masse als Infektionsgift. Virchow (1860) wies nach, dass alle Entzündungsprodukte verkäsen und sah in den Tuberkelknoten eine bösartige sarkomähnliche Neubildung, allerdings mit Tendenz zum Verkäsen.

Erst nachdem Villemin Tuberkulose in Kaninchen reproduzieren konnte, offenbarte sich die wahre Ätiologie der Krankheit. Er kündigte 1865 an, dass „die Tuberkulose (...) ein Effekt eines spezifischen Agens [sei], nämlich eines Virus, (...) das sich reproduzieren [müsse] und gleichzeitig die Krankheit [verursache], von der es das essentielle Prinzip und die bestimmende Ursache [sei]“ (Anonym 1883; Blancou 2003).

Während man „das Gift“ seiner Wirkung nach einigermaßen kannte, blieb die eigentliche Natur desselben noch unerkannt. Vorläufig schloss man sich der Ansicht Buhls an und glaubte, der Körper könne es selbst produzieren. Zwar fanden Zürn, Chauveau und Klebs in den Käsemassen tuberkulöser Lungen Mikroben, welchen sie die pathogene Wirkung zuschrieben. Beweise, welche diese Ansicht unterstützen konnten, erbrachten sie aber nicht (Anonym 1883).

Nach erheblicher Ausweitung seines Untersuchungsmaterials konnte Koch am 24. März 1882 die Entdeckung des Tuberkelbakteriums bekanntgeben (Bisping 1998). Damit war der Nachweis erbracht, dass es sich bei der Schwindsucht nicht um eine vererbte, sondern um eine übertragbare Krankheit handelte.

Kochs Meinung über die Identität der Perlsucht und der Menschentuberkulose änderte sich bekanntlich in den folgenden Jahren unter dem Eindruck verschiedener Berichte über negative Übertragungsversuche mit Sputum oder Reinkulturen vom Menschen auf Kälber und Rinder, sowie der experimentell untermauerten Annahme von zwei Varietäten der Tuberkuloseerreger. In eigenen ausgedehnten Tierversuchen zusammen mit Schütz (1902) sah er diese Befunde bestätigt. Mit gewissem Recht folgte er daher, dass die menschliche Tuberkulose nicht auf das Rind übertragen werden könne, mit seiner überraschenden Feststellung der Ungefährlichkeit der Rindertuberkulose für den Menschen erregte er aber auf dem Londoner Tuberkulosekongress 1901 heftigen Widerspruch (Anonym 1901a; Schliesser 1982).

Gegen diese Ausführungen Kochs wandten sich sofort Lister, Brouardel, Fadyean und Nocard und bald danach auch Semmer und Arloing. Jemand schrieb: „Dass es sich aber bei der menschlichen- und Rindertuberkulose gar um zwei vollständig verschiedene Pilze handle und dass der Mensch nicht infizierbar sei von dem *Tub. bacillus* des Rindes, das geht nun doch aus diesen Versuchen ganz und gar nicht hervor, und das kann wirklich nur annehmen, wer sich so ganz auf die Koch'sche enge Theorie der Konstanz der Art, des Monomorphismus, verkapriziert hat, der blind und taub ist gegenüber den Beobachtungen von der Variabilität der Pilze innerhalb ein und derselben Species“ (Anonym 1901a, 1902a).

Ein zweiter Kongress fand 1905 in Paris statt. Die Tierärzte Nocard, Arloing und Chauveau berichteten von der gelungenen Übertragung der Humantuberkulose auf Tiere, und 1907 berichtete eine deutsche Kommission, dass das *Typus bovinus* des Tuberkelbazillus Tuberkulose beim Menschen verursachen könne (Packer 1990).

Die Ansicht Kochs, dass der *Typus bovinus* den Menschen nicht anzustecken vermochte, wurde im Verlaufe der Jahre widerlegt. Er selber räumte 1908 am Internationalen Tuberkulose-Kongress ein, dass das *Typus bovinus* Menschen infizieren könne, trotzdem sei dies vernachlässigbar. Diese These wurde sofort von anderen Persönlichkeiten angefochten. Umgekehrt waren Rinder für den *Typus humanus* der Tuberkelbazillen nur sehr wenig empfänglich. Der Mensch bildete somit mit seinem *Typus humanus* der Tuberkelbazillen für das Rind kaum eine grössere Ansteckungsgefahr. Ganz umgekehrt verhielt es sich mit der Rindertuberkulose hinsichtlich der Gefährdung des Menschen (Packer 1990; Walthard 1945).

#### 3.4.6.2. Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt?

Es sei vorausgeschickt, dass Müller 1773 ein erstes System der Kleinstlebewesen aufzustellen versuchte. Dies nachdem von Kirchner im Jahre 1658 erstmals Bakterienfunde angedeutet wurden und Leeuwenhoek wenig später Kokken, Stäbchen und Spirillen als die Grundformen der Bakterien erkannte (Hussel 1951a).

## Typendifferenzierung

Nachdem Villemin im Jahre 1865 durch das Tierexperiment den Beweis erbracht hatte, dass die Tuberkulose eine übertragbare Krankheit war, wurde sehr bald die Frage aufgeworfen, ob die menschliche und tierische Tuberkulose identisch seien oder nicht. Die Arbeiten hierüber waren ausserordentlich umfangreich.

Man sah beide Erreger zunächst als eng verwandte Vertreter einer Art an und sprach deswegen von Typendifferenzierung, erst später wurden sie als verschiedene Arten, *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis*, betrachtet.

Aus den Ergebnissen der Forschung ging hervor, dass die Tuberkelbazillen Unterschiede aufweisen. Die Bestrebungen, Methoden zu finden, um die drei Typen (*T. bovinus*, *T. humanus* und *T. gallinaceus*) mit Sicherheit voneinander trennen zu können, gehen weit zurück.

### Tierversuch

Morphologisch wiesen die Erreger keine Unterschiede auf. Eine Zeit lang glaubte man irrtümlicherweise, dass verschiedene Säure- bzw. Base-Bildungsvermögen für die Differenzierung zu werten waren. Auch die Unterschiede in der Farbstoffbildung tritt nicht regelmässig in Erscheinung. Als konstantes Unterscheidungsmerkmal liess sich einzig die unterschiedliche Pathogenität gegenüber einzelnen Tierarten werten. Zur sicheren Differenzierung eines bestimmten Stammes wurden daher bis 1930 im Laboratorium jeweils ein oder mehrere Tierversuche (Kaninchen, Meerschweinchen, Huhn) durchgeführt (Flückiger 1931).

### Kultur

Zur Typendifferenzierung der Tuberkelbakterien ist neben dem Tierversuch schon frühzeitig das Kulturverfahren herangezogen worden. Die Bedeutung der kulturellen Typendifferenzierung musste naturgemäss so lange hinter dem Tierversuch zurückstehen, wie die Kultur des Tuberkelbakteriums selber mit Schwierigkeiten verbunden war (Stoll 1954).

Das zunehmende Arbeiten mit Reinkulturen führte zwangsläufig zur Beobachtung von Unterschieden im kulturell-biochemischen Verhalten. Erste Beobachtungen darüber stammen von Smith (1898). Nachfolgend wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Merkmale beschrieben, wie z.B. Wachstumsintensität, Kolonieform, Säurebildung aus Glycerin, Niazintest und Amidasenachweis. Damit wurde die Unterscheidung von humanen und bovinen Tuberkelbakterien auf eine relativ sichere Basis gestellt. Letztlich bestätigte sich, dass es sich um zwei verschiedene Arten handelte (Bisping 1998; Frei 1913).

Im Jahre 1930 teilten Wolters und Dehmel mit, dass es ihnen gelungen war, die einzelnen Typen durch Beimpfung von Nährböden nach Petagnani zu differenzieren. Ausserdem beschrieben sie, dass die Wachstumseigenschaften in Besredkabouillon eine Abgrenzung der Geflügel- von den Säugetier-Tuberkelbazillen ermöglichten. Mit diesen neuen Kulturverfahren wurde ein wesentlicher Fortschritt erreicht. Die Methode führte rascher zum Ziel als der Tierversuch und war viel einfacher und kostengünstiger. Ausser der Möglichkeit der Differenzierung der einzelnen Typen auf kulturellem Weg hatte die Tuberkulosedagnostik auch dank den immer besseren Nährböden grosse Fortschritte gemacht (Flückiger 1931).



Eine weitere Differenzierungsmöglichkeit lieferte die Einführung des Bromkresolpurpurpurnährbodens durch Wagener und Mitscherlich (1951). Auf die unterschiedlichen Wuchsformen avirulenter und virulenter Mykobakterien wiesen u.a. Meyn und Dubos um 1950 hin.

Fluoreszenzmikroskopische Versuche zur Trennung dieser beiden Gruppen unternahmen Jensen und Gohde 1950. Eine andere Möglichkeit zur Unterscheidung avirulenter und virulenter Mykobakterien bot die zytochemische (Neutralrot-) Reaktion nach Dubos und Middlebrook. Dabei wurde die von pathogenen säurefesten Bakterien abgesonderte toxische Komponente „cord-factor“ mittels Neutralrot angefärbt (Stoll 1954).

Seit 1950 konnte man sagen, dass die kulturelle Typendifferenzierung nach Überwindung mehrerer Schwierigkeiten den Tierversuch wenn auch nicht völlig, so doch erheblich zurückgedrängt hatte. Die kulturelle Differenzierung des *Typus humanus* vom *Typus bovinus* konnte auf dem flüssigen Nährboden nach Herrmann mit Glycerin sowie auf dem neu entwickelten Bromkresolpurpurpurnährboden erfolgen. Auf dem flüssigen Nährboden bildeten etwa 60% der humanen Stämme ein Oberflächenhäutchen. Der *Typus bovinus* war dazu nicht in der Lage. Auf dem Bromkresolpurpurpurnährboden erzeugte der *Typus humanus* durch Spaltung des Glycerins eine Säure, die bei üppigem Wachstum zu einem Farbumschlag des Nährbodens von blau nach gelb mit leicht grünlichem Einschlag führte. Der *Typus bovinus* vermag diesen Farbumschlag nicht zu erzeugen.

Auf Grund der kulturellen Merkmale der drei Tuberkelbakterientypen erschien es berechtigt, den *Typus gallinaceus* als eigene Art anzusehen und als *Mycobacterium avium* zu bezeichnen, die beiden Säugetiertypen hingegen als Varianten einer anderen Art mit der Bezeichnung *Mycobacterium tuberculosis var. hominis* und *var. bovis* zu betrachten (Wagener 1951).

### Objektträgerkultivierung

Die hohen Kosten der Kultivierung der Tuberkelbakterien nach Petraghiani und auf anderen festen Nährböden, sowie das langsame Wachstum der Keime regte Langenscheidt an, die in der Humanmedizin übliche Objektträgerkultivierung der Tuberkelbakterien zur Bestimmung ihrer Resistenz gegen Streptomycin auch für die bakteriologische Diagnostik zu verwenden. Das Verfahren hatte den Vorteil, zu einer schnellen Diagnose und zu einem grösseren Durchsatz bei gleichem Personalaufwand und demzufolge zu einem geringeren Kostenaufwand zu gelangen.

Beim Tier ergab sich mit dem Routineverfahren (Mikroskopie und Petraghianikultur) eine Übereinstimmung in 88% der Fälle. Die Untersuchungen von menschlichem Sputum in beiden Verfahren führte zu einer 100%igen Übereinstimmung. Auf Grund dieser Resultate kam man zum Schluss, dass das Objektträgerkultur-Verfahren dem Routineverfahren ebenbürtig war (Langenscheidt 1954).

## Systematik

Das Tuberkulosebakterium ist säure- und alkoholfest. Dem Eindringen von Farbstoffen setzt es Widerstand entgegen. Dieser wird überwunden durch lange Färbezeiten oder hohe Temperaturen von mit Beizezusätzen versehenen, stark färbenden Substanzen. Der Erreger der Tuberkulose teilt aber die bei den färbenden Verfahren (z.B. Ziehl-Neelsen-Färbung) ausgenutzte Säurefestigkeit mit fast 50 Bakterienarten.

Wagner sah sich 1948 veranlasst, eine der von ihm in einem Lehrbuch zusammengestellten 14 Gruppen der Gattung *Bacterium* innerhalb der Familie *Bacteriaceae* (Ordnung *Eubacteriales*) als säurefeste Bakterien (Mykobakterien) zu bezeichnen und sie, einschliesslich der Tuberkulosebakterien, ausserhalb der Ordnung *Trichobacteriales*, welche die Actinomycetaceae enthielt, aufzuführen.

Wegen deren Besonderheit, Fäden mit Verzweigungen und kolbenförmigen Verdickungen der Enden zu bilden, pflegten viele Autoren die Tuberkulosekeime aus der Reihe der Eubakteria, den eigentlichen Bakterien, herauszunehmen und sie den Aktinomyzeten zuzuordnen.

Habs ordnete die Tuberkulosebakterien zusammen mit den Corynebakterien der Familie der *Proactinomycetaceae* zu. Aber auch ältere Autoren, wie Heim im Jahre 1896, Jäger 1905 und Kolle-Hetsch 1906, betonten die Beziehungen des Tuberkulosebakteriums zu den Aktinomyzeten und Streptotricheen (Hussel 1951a).

Als Schlussfolgerung ergab sich, dass man ein allseits befriedigendes natürliches System der Mikroorganismen noch nicht kannte, in welchem dann auch dieses Bakterium seinen bestimmten Platz erhalten konnte. Im Bemühen, nach Möglichkeit dennoch Verwandtschaftsverhältnisse zu berücksichtigen, ordnete die Mehrzahl der Autoren den Tuberkuloseerreger den Aktinomyzeten zu, oder in deren Nähe, oft auch in Nachbarschaft zu den Corynebakterien (Hussel 1951a).

## Bezeichnung

Auch hinsichtlich der Bezeichnung „Tuberkulosebakterium“ gab es um 1950 Unstimmigkeiten im Sprachgebrauch. Man fand bis dahin sogar in Fachzeitschriften die Bezeichnungen Tuberkulosebakterium, Tuberkelbazillus, Tuberkelbakterium und Koch'scher Bazillus je nach Belieben angewandt. Das Wort Bakterium wurde von Ehrenberg 1828 als Gattungsname geprägt. Die Fachliteratur der 1940er Jahre pflegte, Stäbchen ohne Sporenbildung als Bakterien, solche mit Sporenbildung als Bazillen (Bezeichnung erstmals von Cohn 1872 gebraucht) zu benennen.

Wenn trotzdem viele Autoren noch von Tuberkelbazillen sprachen, so wurde das als Anerkennung des grossen Entdeckers Robert Koch angesehen, der, wie seine Mitarbeiter, zumeist von „Bazillen“ sprach (Hussel 1951a).

## Bilanz

Während des ersten Weltkrieges stieg der Prozentsatz an erkrankten Menschen in Deutschland auf 44%, aber mit seinem Absinken auf 26,8% in Leipzig und 16% in Dresden liess man die Dinge wieder auf sich beruhen. Dies obwohl von tierärztlicher Seite auf die zunehmende Gefahr hingewiesen wurde, die den Kindern durch Handels- und selbst durch Vorzugsmilch drohte. Sucht man Gründe für dieses nicht entschuldbare Versäumnis, so stösst man, abgesehen von organisatorischen Mängeln, auf die Tatsache, dass man in Deutschland in Bezug auf die Typendiagnose bis in die 1940er Jahre bei der viel zu umständlichen und überdies unzureichenden Technik von Kossel, Weber und Heuss stehengeblieben war. Sie machte die Typenbestimmung zu einem Problem, das sich nur in einem mit grossen finanziellen Mitteln und der entsprechenden Einrichtung ausgestatteten Institut von einem Tuberkulose-Fachmann lösen liess. Dieser Missstand wurde erst 1937 erkannt (Beller 1949).

Heute weiss man, dass neben *Mycobacterium tuberculosis* und *M. bovis* das Taxon der Tuberkuloseerreger noch weitere, weniger gut bekannte Arten wie *M. africanum*, *M. microti*, und das kürzlich beschriebene *M. canettii* umfasst. Auch sie können wie die ersten zwei eine klinisch manifeste humane Tuberkulose verursachen.

Untereinander weisen Tuberkulosebakterien eine hohe Verwandtschaft auf (DNA-DNA-Homologie > 95%), unterscheiden sich aber in verschiedenen morphologischen, physiologischen, biochemischen und molekularbiologischen Eigenschaften (Anonym 2000).

### 3.4.7. Übertragungswege

#### Ausscheidung

Die Tiere und der Mensch infizieren sich mit Erregern, die in irgendeiner Weise von einem anderen Individuum ausgeschieden wurden. In diesem Sinne versuchte 1951 Pallaske die Ausscheidungsmöglichkeiten beim Rind aufzuzeichnen (Tab. 43).

Tabelle 43: Infektionswege, Tuberkuloseformen und Ausscheidungsmöglichkeiten beim Rind

<b>Einteilung</b>	<b>Ausscheidung</b>	<b>Gefahr der Übertragung</b>
Kongenitale Infektion der Kälber; Primärkomplex in Leber und Portallymphknoten	Kam für eine Ausscheidung kaum in Frage	Nein
Aerogene Infektion der Kälber: Primärkomplex in der Lunge	Wegen der im allgemeinen festgestellten Neigung zur relativen Heilung kam eine Ausscheidung kaum in Frage	Kaum
Alimentäre Infektion der Kälber: Primärkomplex im Verlaufe des Verdauungstraktes	Schon als Kalb konnte das Rind durch seinen Darmprimäraffekt zum Ausscheider werden	Ja

Frühgeneralisation	Diese Herdveränderungen kamen als Streuquelle nach aussen praktisch nicht in Frage bis auf die Fälle, wo sich die Tuberkel subepithelial in der Schleimhaut von Hohlorganen, z.B. Eileiter und Uterus, entwickelten	Ja, relativ selten
Isolierte chronische Organ tuberkulose in der Lunge	Es kam zur Dauerausscheidung durch den Auswurf oder, wenn dieser abgeschluckt wurde, auf dem Weg der Darmentleerung	Ja, sehr häufig*
Isolierte chronische Organ tuberkulose im Euter	Ausscheidung mit der Milch	Ja, sehr häufig
Isolierte chronische Organ tuberkulose im Darm	Nicht unbedeutende Ausscheidungsquelle	Ja**
Isolierte chronische Organ tuberkulose der Eileiter und des Uterus	Nicht selten namhafte Ausscheidung mit dem Scheidenausfluss	Ja***
Isolierte chronische Organ tuberkulose der Vulva und der Haut	Konnte zu Schmier- und Kontaktinfektionen bei Tier und Mensch führen	Ja

\* Die Hustentröpfchen wurden in Analogie zur Wichtigkeit der Tröpfcheninfektion beim Menschen als die Hauptüberträger für die Tuberkelbakterien angesehen. Ausserdem konnten sie in eingetrocknetem Zustand zusammen mit anderem Staub aufgewirbelt und dann eingeatmet werden (\*\*).

\*\*\* Das Fruchtwasser bei Uterustuberkulose konnte eine ausserordentlich grosse Menge von Tuberkelbakterien enthalten, die bei der Geburt den gesamten Stall verseuchten, wobei sich die Tuberkelbakterien mehrere Monate im Dung ansteckungsfähig erhalten konnten.

(Quelle: Pallaske 1951; Tomppert 1951)

In Anbetracht der bis anhin widersprüchlichen Versuchsergebnisse und Mitteilungen über die Frage der Tuberkelbazillenausscheidung bei Milchkühen durch das Euter, wurden 1947 in der Schweiz weitere Versuche durchgeführt. Die klinische Untersuchung hatte sich schon früher als ungenügend erwiesen, um eine Eutertuberkulose zuverlässig zu erkennen. In diesen Versuchen wurde speziell auf eine streng aseptische Entnahme der Milchproben, auf eine eingehende bakteriologische und chemisch-physikalische Milchuntersuchung, sowie auf eine lange Beobachtungszeit der Kontrolltiere geachtet. Diese drei Bedingungen waren früher zu wenig beachtet worden, woraus sich die widersprüchlichen Resultate erklärten. Die Versuchsergebnisse bestätigten die Auffassung, dass eine Ausscheidung von Tuberkelbazillen aus der Milchdrüse erst dann erfolgte, wenn der tuberkulöse Prozess auf das Euter übergegangen war.

Sobald jedoch der Übergang des Krankheitsprozesses auf das Euter erfolgte, traten in der Milch Tuberkelbazillen auf und zwar bevor sich irgendwelche Milch- oder Euter Veränderungen einstellten. Ein negativer Milch- und Euterbefund schloss also eine Ausscheidung von Tuberkelbazillen nicht aus. Krankhafte Veränderungen in der Milch liessen sich erst mehrere Wochen nach dem Beginn der Erreger-Ausscheidung erkennen.

Die Massnahmen zur Verhütung einer sekretorisch bedingten Milchinfektion mit Tuberkelbazillen verlangten deshalb namentlich bei Rohmilchkonsum nicht nur Kühe mit klinisch gesundem Euter, sondern auch tuberkulosefreie Milchviehbestände (Kästli 1947).

## Übertragung auf das Tier

### Ansteckung, Vererbung oder vertikale Infektion

Obwohl der Erreger der Tuberkulose schon zehn Jahre vorher entdeckt wurde, gaben 1893 die Debatten über die Ätiologie der Tuberkulose am Kongress für das Studium der Menschen- und Tiertuberkulose in Paris Veranlassung zu einigen Kontroversen zwischen den Anhängern der Vererbung und denen der Ansteckung. Unter Vererbung verstand man nicht nur die Vererbung der Prädisposition, sondern auch die wahre, tatsächliche Übertragung der Krankheit vom Muttertier auf den Feten (vertikale Infektion; Giovanoli 1899; Strebel 1893).

### Ansteckungswege

#### Jungtier

Im frühen Lebensalter gab es laut Ehrhardt vier Ansteckungsmöglichkeiten. Entweder war das Eutersekret Träger des Erregers oder das Plazentarblut übertrug die Infektion. Drittens konnte eine Kontaktinfektion durch die menschliche Hand zu Stande kommen. Eine vierte Art der Ansteckung mit Tuberkel-Bazillen war die Inhalation der Keime (Guillebeau 1914).

Beim Jungtier stand die aerogene Infektion gegenüber der enterogenen und kongenitalen Ansteckung stark im Hintergrund. Es gab Autoren, die der kongenitalen Infektion die grösste Bedeutung zuschrieben, und andere, die sie bezweifelten (Nieberle 1936).

#### Ältere Tiere

Da die Kälbertuberkulose im Verhältnis zur Tuberkulose der erwachsenen Tiere seltener vorkam, blieb die Frage nach den Infektionswegen der älteren Tiere offen.

Der primäre Herd befand sich in etwa 90% der Fälle im Bereich der Lungen und der Lungenlymphknoten, und nur in etwa 10% im Bereich des Verdauungsapparates und seiner Lymphknoten. Daraus schloss man, dass beim älteren Kalb und Jungrind die wichtigste Infektion aerogen stattfindet. Auch beim älteren Tier gab es Autoren, die der kongenitalen Ansteckung die grösste Wichtigkeit zuschrieben (Nieberle 1936).

Nocard und Rossignol schlossen aus ihren Versuchen, dass die Fütterungsinfektion einen geringer wirksamen Infektionsmodus bildete als die Einatmung (Anonym 1901b).

1898 konnte die Übertragung der Tuberkulose vom Menschen auf die Kuh bestätigt werden (Anonym 1898c). Diese Art der Übertragung fand laut Nocard weit häufiger statt als die Übertragung der Tuberkulose vom Tier auf den Menschen (Anonym 1900a; Giovanoli 1922). Der Mensch war früher durch das tuberkulöse Rind gefährdet, Ende der 1960er Jahre stellte der mit *Mycobacterium bovis* infizierte Mensch eine Gefahr für tuberkulosefreie Rindviehbestände dar. Noch heute werden die Primaten in Zoos durch Glasscheiben vor Tuberkuloseinfektionen durch die Besucher geschützt.

## Verbreitung

Die Verbreitung des *Mycobacterium tuberculosis* typ. *bovinus* war so gross, dass überall mit seinem Vorhandensein gerechnet werden musste. Es galt also vor allem, die Exposition zu verhindern. An der Spitze stand der unkontrollierte Zukauf, also letztlich der sich im Laufe der Zeit erheblich vergrössernde Viehverkehr. Die Ansteckung durch nicht oder nicht ausreichend erhitzte Magermilch, die von Rahmstationen und Molkereien den Betrieben zurückgeliefert wurde, die Ansteckung an der gemeinsamen Tränke und auf der Weide durch eine tuberkulöse Nachbarherde spielten ebenfalls eine grosse Rolle. Gemeinsame Märkte, Prämierungen, Jungviehweiden und andere Veranstaltungen, auf denen Rinder aus verschiedenen Betrieben zusammenkamen, und die Ansteckung beim Decken waren weitere erwähnenswerte Beispiele einer möglichen Exposition (Tab. 44; Tomppert 1951).

Tabelle 44: Gewichtung der Ursachen einer Wiederverseuchung eines nach Sanierung tuberkulosefreien Bestandes

Ursache	Prozentualer Anteil
Unkontrollierter Zukauf von Tieren	47,8%
Tuberkulinanergische Tiere, die falsch negativ reagierten	40,8%
Weideinfektionen	3,5%
Zeitweise Einstellung fremder Tiere	1,8%
Kontaminierte Rücklieferungsmilch	1,8%
Ausleihen von Gespanntieren	1,3%
Verspätete Abgabe von Reagenten	1,1%
Besitzerwechsel oder Verpachtung mit Neueinstellung von Reagenten	0,9%
Decken durch Bullen aus nicht tuberkulosefrei anerkannten Betrieben	0,8%
Infektion von Tieren, die auf Ausstellungen verbracht wurden	0,2%

(Quelle: Gaggermeier 1956)

Die Infektion mit Tuberkulose durch den Deckakt führte neben jener mit Brucellose zur weitverbreiteten Einführung der künstlichen Besamung.

Laut Nabholz konnte eine Wiedereinschleppung in einem sanierten Bestand auch durch tuberkulöses Wild, tuberkulöse Hunde und Katzen und den an Tuberkulose erkrankten Menschen erfolgen. Es war anzunehmen, dass sich die Infektion im Wildbestand unter Umständen über Jahre erhalten konnte (Nabholz 1969).

## Übertragung auf den Menschen

### Ansteckungswege

#### Alimentär

Um 1880 startete die grosse Diskussion über die Virulenz von aus tuberkulösen Tieren stammenden Lebensmitteln (Anonym 1895b).

Roth sagte dazu, dass das Rind das Tuberkel-Gift nicht mit dem Fleisch, sondern mit der Milch am häufigsten und in wirksamer Art auf den Menschen übertragen konnte (Anonym 1895c).

Die entscheidenden, sich später als falsch erwiesenen Aussagen Kochs am Londoner Kongress 1901 waren, dass

- die Tuberkelbakterien von Mensch und Rind verschieden waren,
- die Menschentuberkulose auf Haustiere, insbesondere auf Rinder, nicht übertragbar war,
- umgekehrt eine Erkrankung des Menschen durch Rindertuberkelbakterien verhältnismässig selten war, dass also besondere Massnahmen in Bezug auf den Verzehr von Milch tuberkulöser Kühe nicht erforderlich waren.

Die wissenschaftliche Abklärung dieser drei Hypothesen bestimmte wesentliche Aspekte der Tuberkuloseforschung in den nachfolgenden Jahrzehnten (Anonym 1901a; Bisping 1998).

#### Aerogen

Die Übertragung der Tuberkulose durch Einatmung wurde 1888 sozusagen von der Gesamtheit der Ärzte als eine durch die Wissenschaft errungene Tatsache betrachtet. Man nahm fast einstimmig an, die primäre Lungentuberkulose verdanke ihre Entstehung beinahe immer der Einatmung von Tuberkelbazillen enthaltendem Staub. Nach der allgemeinen Ansicht lag die hauptsächlichste Infektionsquelle der Luft in der Eintrocknung des Sputums tuberkulöser Personen. Für Spillmann mussten die Fliegen, die sich auf Sputum von phthisischen Personen aufgehalten hatten, als Vektoren betrachtet werden (Strebel 1888a, b).

### 3.4.8. Epidemiologie

#### 3.4.8.1. Wie wurde die Kausalität nachgewiesen?

Neuen Auftrieb bekam die Tuberkuloseforschung von der experimentellen Arbeit, die mit der kaum beachteten kurzen Mitteilung Klenckes (1843) eingeleitet wurde, wonach er „Tuberkelzellen“ von Miliartuberkeln entnommen und in die Halsvene eines Kaninchens gebracht hatte. Nach 26 Wochen konnte er eine weit verbreitete Tuberkulose in Leber und Lungen beobachten.

Viel Aufsehen erregte dagegen der Bericht Villemains am 4. Dezember 1865, worin die These aufgestellt wurde, dass die Tuberkulose eine spezifische Affektion sei. Die Richtigkeit solcher Auffassungen wurde allerdings immer wieder bezweifelt. Erst durch die Experimente Cohnheims (1868) konnten die Gegner überzeugt werden (Bisping 1998; Krause 1938).

Nachdem Koch 1882 die Erreger entdeckt hatte, konnte er auch die Auslösung der Krankheit durch experimentelle Infektion von Versuchstieren mit Reinkultur feststellen (Bisping 1998).

Insgesamt gesehen erbrachten diese Versuche die wesentliche Erkenntnis, dass die Tuberkulose eine infektiöse und damit übertragbare Krankheit ist. Dabei wurde die Speziesgrenze übersprungen, indem wechselseitige Übertragungen zwischen Mensch und Tier möglich waren; deswegen hatte die Tuberkulose bei Mensch und Tier eine gemeinsame Ursache (Bisping 1998).

#### 3.4.8.2. Welche Statistik wurde angewendet?

Wie schon bei der Brucellose aufgeführt (siehe Kapitel 3.2.8.2), wurden in den verschiedenen Studien über die Tuberkulose nur Punktberechnungen durchgeführt und keine stochastischen Berechnungen. Die Publikationen waren praktisch nur rein deskriptiver Art, da es die heute bekannte Statistik noch nicht gab. Trotzdem wurden in den sehr zahlreichen Publikationen verschiedene Faktoren analysiert, die bei der Tuberkulose von Interesse waren. Gleichermassen wurden mehrere Assoziationen postuliert.

#### 3.4.9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Im 17. und 18. Jahrhundert galt in Deutschland die „Perlsucht“ der Rinder als eine Erscheinung der Syphilis und es bestanden sogar behördliche Anordnungen, die die unschädliche Beseitigung solcher Tiere regelten. Widerlegt wurde diese Ansicht vor allem durch den Bericht Heims (1782) und das im Auftrag der Regierung von Mecklenburg-Schwerin verfasste Gutachten von Graumann (1784) über die „Franzosenkrankheit“.

Der Berichtigung des jahrhundertelangen Irrtums folgte zwangsläufig auch die Aufhebung der gesetzlichen Beschränkungen (z.B. in Preussen 1785). Anstatt früherer Ausrottungsbestrebungen trat nun völlige Sorglosigkeit, die der Seuchenausbreitung weiteren Vorschub leistete (Schliesser 1982).

Das Streben und die Bemühungen zur erfolgreichen Bekämpfung der Rindertuberkulose können in der Schweiz auf rund 110 Jahre zurückverfolgt werden, d.h. bis fast zum Zeitpunkt der Entdeckung des Krankheitserregers im Jahr 1882 durch Robert Koch.

Schon im Juli 1889 gelangte der Verband der landwirtschaftlichen Vereine der romanischen Schweiz an das damalige eidgenössische Landwirtschaftsdepartement mit dem Begehren, es sei im Interesse der schweizerischen Landwirtschaft und der öffentlichen Gesundheitspflege mit allen Mitteln die Tuberkulose unter die anzeigepflichtigen Krankheiten aufzunehmen. Die skeptischen und ablehnenden Stellungnahmen von Kantonen und Tierärzten veranlassten aber das Departement, nach anderen Massnahmen zu suchen (Flückiger 1933).

1891 wurden die ersten Viehversicherungen eingeführt. Am 10. Juli 1894 folgten die Bestimmungen über die Unterstützung der obligatorischen Viehversicherung durch den Bund. Danach wurde den Kantonen, welche die obligatorische Viehversicherung einführten, unterstützt und beaufsichtigten, Bundesbeiträge bis zur Höhe der kantonalen Leistungen gewährt (Flückiger 1933).

Zum Zwecke der Förderung der diagnostischen Untersuchung ermächtigte der Bundesrat mit Beschluss vom 24. Juli 1896 das eidgenössische Landwirtschaftsdepartement (das BVET wurde erst 1901 gegründet), den Kantonen auf Verlangen Tuberkulin unentgeltlich abzugeben und die Hälfte der aus kantonalen Mitteln gemachten Ausgaben zurückzuerstatten. Das Tuberkulin durfte nur an patentierte Tierärzte abgegeben werden. Die positiv reagierenden Tiere mussten durch Ausschnitt eines Dreiecks aus der Spitze des rechten Ohres gekennzeichnet werden.

Die Durchführung dieser Vorschriften stiess in der Praxis bald auf Schwierigkeiten. Die Tierbesitzer konnten sich mit der Kennzeichnung der positiv reagierenden Tiere nicht anfreunden. Ausserdem stimmte der Ausgang der Tuberkulinprobe mit dem Zerlegungsbefund vielfach nicht überein (Flückiger 1933).



Einzelne Kantone, in welchen eine Viehversicherung vorhanden war, erliessen in ihren Bestimmungen strenge Vorschriften. An der Spitze stand in dieser Hinsicht der Kanton Zürich. Schon das erste Viehversicherungsgesetz vom Jahre 1895 verpflichtete die Tierbesitzer zur Anzeige von Tuberkulosefällen (Flückiger 1933).

Die Koch'sche Erklärung am Londoner Kongress 1901 über die Ungefährlichkeit der Rindertuberkulose für den Menschen war für die Praxis in der Schweiz belanglos. „Jedenfalls wird in unserm Lande die Gesetzgebung dadurch nicht alteriert werden, hat sie ja auch in frühern Jahren den Fluktuationen wissenschaftlicher Ansichten über Tuberkulosis nicht gefolgt, wie man das anderswärts beobachten konnte“ (Anonym 1901a).

Am Anfang des 20. Jahrhunderts kam in den Kreisen der Landwirte, der Viehzüchter und der Tierärzte die Frage der Tuberkulosebekämpfung neuerdings zur Sprache. Locher reichte am 12. Juni 1908 ein Postulat ein, in dem angeregt wurde, die Entschädigungen für die Tuberkulinisierungen beizubehalten, jedoch unter Aufhebung der Kennzeichnung durch Ohrausschnitt. Ferner wurde erneut die Frage aufgeworfen, ob die Tuberkulose nicht unter die anzeigepflichtigen Krankheiten gehörte. Es wurde zusätzlich verlangt, in unserem Land Versuche mit der damals noch aussichtsvoll erscheinenden Behring'schen Schutzimpfungsmethode durchzuführen.

Der Bundesrat reagierte mit einer Botschaft auf die Forderung, der Tuberkulose vermehrt Aufmerksamkeit zu schenken. Er kam zum Schluss, dass der Einbezug der Rindertuberkulose in die Bestimmungen der Tierseuchengesetzgebung noch nicht ratsam war (Flückiger 1933; Gräub 1934).

Laut Bundesgesetz vom 13. Juni 1917 leistete der Bund den Kantonen einerseits einen Beitrag bis zu 50% an die Kosten für die Bekämpfung der Tuberkulose und andererseits stellte er den Erlass eines Bundesgesetzes über die Bekämpfung der Tuberkulose in Aussicht.

Nach der Annahme des Tierseuchengesetzes und nach Inkrafttreten der Vollzugsverordnung am 30. August 1920 nahm das BVET die Vorarbeiten für das Tuberkulosegesetz an die Hand. Im Jahre 1926 wurde eine besondere Kommission ernannt, welche den ganzen Fragekomplex aufs neue prüfen sollte. Die Berichte dieser Kommission wurden dann in einem ersten Entwurf zu einem Gesetz über die Bekämpfung der Rindertuberkulose zusammengefasst. Die ungünstige Finanzlage des Bundes verzögerte die Umsetzung der Massnahmen (Flückiger 1933; Gräub 1934).

Nach umfangreichen Studien durch die Sachverständigenkommissionen fasste der Bundesrat am 9. März 1934 den Beschluss über die systematische Bekämpfung der Rindertuberkulose. Dieser Beschluss, mit dem jener aus dem Jahre 1896 ausser Kraft gesetzt wurde, sah im wesentlichen die Ausmerzung offen tuberkulöser Tiere, die Trennung der Reagenten von den Nichtreagenten, die tuberkulosefreie Aufzucht der Kälber, Desinfektionsmassnahmen, usw. vor und stimmte somit weitgehend mit dem Ostertag'schen Bekämpfungsverfahren überein (Flückiger 1950; Gräub 1934).

Um 1940 fanden zahlreiche Verhandlungen mit Vertretern der zuständigen kantonalen Behörden, der Wissenschaft, sowie der interessierten Körperschaften der Landwirtschaft und der Viehzucht statt. Das Ziel war, die Anordnungen den Fortschritten der Forschung anzupassen und sie nach Möglichkeit wirksamer zu gestalten.

Am 27. Januar 1942 genehmigte der Bundesrat die auf Grund der Beratungen gestellten Anträge und fasste einen neuen Beschluss. Dieser enthielt zwei wesentliche Änderungen (Flückiger 1942):

- Während vorher unter Tuberkulose bloss die offenen Formen, namentlich sämtliche ansteckungsgefährlichen Fälle von Tuberkulose des Euters, der Geschlechtsorgane, des Darmes, sowie der Lunge zu verstehen waren, bezogen sich die neuen Bestimmungen nunmehr auf sämtliche Formen der Krankheit, mit Einschluss der Reaktionstuberkulose.
- Das fakultative Obligatorium wurde in dem Sinne eingeführt, dass die Kantonsregierungen befugt waren, für die Bekämpfung der Rindertuberkulose in geschlossenen Wirtschaftsgebieten, besonders in den Viehzucht treibenden Gegenden, das staatliche Verfahren obligatorisch zu erklären.

Am 23. November 1942 folgten die Vollzugsbestimmungen des eidgenössischen Veterinär-amtes. Für ausgemerkte Tiere wurde den Besitzern 80% des Marktwertes entschädigt, der jeweils durch kantonale Schätzungskommissionen festgesetzt wurde (Flückiger 1950).

Am 16. März 1943 erliess der Bundesrat einen weiteren Beschluss über vorübergehende ausserordentliche Massnahmen zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. Deren Bestreben ging dahin, durch Gewährung zusätzlicher Bundeshilfe nicht nur die Ausdehnung und Weiterführung der Tuberkulosebekämpfung in der Schweiz zu fördern, sondern zeitgebunden damit gleichzeitig auch die Marktversorgung mit Schlachtvieh anzuregen.

Am 2. April folgte die Verfügung des Eidgenössischen Volkswirtschaftsdepartements; die Bundesbeiträge an die kantonalen Auslagen für die Bekämpfung der Rindertuberkulose wurden nach den in Tabelle 45 enthaltenen Abstufungen gewährt (Flückiger 1943).

Tabelle 45: Gewährte Bundesbeiträge an die kantonalen Auslagen pro Tier

<b>Periode</b>	<b>Flachlandgegend</b>	<b>Berggegend</b>
Während der Monate März, April, Mai, Juni, Juli	60%	75%
August, September	50%	65%
Ab 1. Oktober bis Ende Februar	50%	60%

(Quelle: Flückiger 1943)

Seit dem Frühjahr 1945 war das staatliche Tuberkulosebekämpfungsverfahren in sämtlichen Kantonen offiziell eingeführt (Flückiger 1950).

Die Bundesratsbeschlüsse vom 9. Januar 1945, 18. März 1946 und anfangs 1947 führten zu einer Senkung der staatlichen Beiträge (Flückiger 1951a).

Nach einer Motion von Gabathuler am 11. November 1944 wurden endlich die Vorarbeiten für einen Gesetzesentwurf erneut an die Hand genommen und Entwürfe mehrmals behandelt. Am 29. März 1950 wurde das lang ersehnte Bundesgesetz über die Bekämpfung der Rindertuberkulose erlassen, das am 1. Januar 1951 in Kraft trat (Flückiger 1951a).

Einige wesentliche Punkte des Gesetzes und der Verordnung sind hier erwähnt (Andres 1953):

- Neben dem Rind wurde auch die Ziege einbezogen
- Eine generelle Anzeigepflicht war nicht vorgesehen. Sie beschränkte sich auf die Fleischschauer
- Der Besitzer erhielt für Ausmerztiere maximal 80% des amtlichen Schätzungswertes
- Vorgesehen war auch die Milchpreisstaffelung, doch waren die regionalen Unterschiede derart gross, dass es kaum möglich war, dieses Problem auf eidgenössischer Basis zu lösen
- Im Zusammenhang mit der Erhaltung tuberkulosefreier Bestände wurde auch die Schutzimpfung erwähnt, doch durfte sie nur mit Bewilligung des BVETs durchgeführt werden.

Neuen Auftrieb erhielt die Bekämpfung der Rindertuberkulose durch das auf den 1. Januar 1954 in Kraft getretene Milchstatut, das als letzten Termin für die Abstufung des Milchpreises nach dem Stand der Tuberkulosebekämpfung den 1. Mai 1958 bestimmte (Flückiger 1955b).

Nach den Bestimmungen der Tierseuchenverordnung vom 15. Dezember 1967 waren alle Rindviehbestände im Abstand von zwei Jahren auf Tuberkulose tierärztlich zu untersuchen. Neben der periodischen Untersuchung war für die Aufdeckung von Reinfektionen die für die Fleischschauer bestehende Meldepflicht von Bedeutung (Nabholz 1969).

### **3.4.10. Evaluation**

#### **3.4.10.1. Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt?**

##### **Dänemark**

Der Erfolg der Tuberkulosebekämpfung nach dem Bang'schen Verfahren blieb in Dänemark nicht aus. Der Prozentsatz der reagierenden Tiere fiel von 40% im Jahre 1893 auf 5,4% im 1922 zurück, wogegen in diesem Jahr bei den dem Verfahren nicht angeschlossenen Betrieben noch 26,1% reagierende Tiere festgestellt wurden.

Während um 1928 der Grad diese Verseuchung ungefähr gleich hoch war wie in der Schweiz und in den benachbarten Ländern, fand man 1948 nur noch in einigen Gegenden eine bedeutende Verseuchung vor und auch diese wäre bis zum Jahre 1950 vollständig überwunden gewesen. Die dänischen Inseln waren praktisch frei von Tuberkulose. So waren dort im Jahre 1946 von insgesamt 69 017 Beständen nur noch deren 9 verseucht (Gräub 1931; Luder 1948).

##### **Schweden, Norwegen und Finnland**

Schweden konnte während der Bekämpfung den Verseuchungsgrad innerhalb von 30 Jahren von rund 30% auf ca. 2,5% herabsetzen. Ähnliche Angaben lagen aus Norwegen und Finnland vor (Flückiger 1949; Gräub 1931).

Mit dem Ostertag'schen Verfahren gelang es Schweden, innerhalb von zehn Jahren eine Abnahme der ermittelten offenen Tuberkulosen von 11,9% auf 3,9% zu erzielen (Gräub 1931).

## USA und Kanada

Durch die strengen Massnahmen, die in den Vereinigten Staaten seit 1917 eingeführt wurden, gelang es, die Zahl der anerkannt tuberkulosefreien Herden von 204 im Jahre 1918 auf 142 500 mit mehr als 1 970 000 Tieren im Jahre 1927 zu erhöhen und 13% aller „counties“ als völlig tuberkulosefrei zu bezeichnen (Seiferle 1930b).

In den USA gelang es, in einem Zeitraum von ca. 25 Jahren den gesamten Rindviehbestand von rund 70 Mio. Stück, d.h. ca. 15% des Weltrindviehbestandes, zu sanieren, so dass 1949 die Rindertuberkulose bloss noch bei weniger als 0,5% der Tiere vorkam. Ähnliche Ergebnisse konnten bei gleichartigem Vorgehen in Kanada erzielt werden (Flückiger 1949).

## Deutschland

In Deutschland war es zwischen 1926 und 1928 mit dem Ostertag'schen Verfahren gelungen, den Prozentsatz der ermittelten offenen Tuberkulosen von 4,51% auf 2,6% zu vermindern (Seiferle 1930b).

## England

Die Strategie der Diagnose, der Herdenisolierung und der Schlachtung infizierter Tiere hat sich in England als sehr erfolgreich erwiesen und eine Reduktion in der Prävalenz von Reagenten von etwa 40% aller im 1935 getesteten Tiere auf 0,06% im Jahr 1993 ergeben (Newell und Hewinson 1995).

## Schweiz

### Tier

Gräub schrieb 1931: „Die richtige Methode ist die, die den drei Kardinalforderungen entspricht und zum Ziele führt“ (in einem Bestand die Infektion durch Kontakt verhindern; eine tuberkulosefreie Aufzucht ermöglichen; einen Bestand vor Infektion durch zugekaufte Tiere schützen). „Mit den bisher angewendeten Methoden sind überall gute Resultate erzielt worden, wo die Besitzer das nötige Verständnis und den festen Willen hatten, das erstrebte Ziel zu erreichen. Wo diese fehlten und das Interesse an der Durchführung erlahmte, sind die Resultate überall schlecht gewesen und zwar bei Anwendung der genau gleichen Methoden, die in andern Fällen mit verständnisvoller Mitwirkung der Besitzer günstige Erfolge aufzuweisen haben“ (Gräub 1931).

Seit der Eintrittsuntersuchung in das Bekämpfungsverfahren im Jahre 1937 konnte in der Schweiz im Frühjahr 1943, also nach einem verhältnismässig kurzen Zeitraum, der Verseuchungsgrad von rund 40% auf unter 5% gesenkt werden (Anonym 1947b).

Bis 1948 erstreckten sich die Bekämpfungsmassnahmen in der Schweiz auf etwas mehr als ein Viertel des gesamten schweizerischen Rindviehbestandes. Auf Neujahr 1951 waren es bereits 54% (Tab. 46).

Tabelle 46: Anzahl Bestände, die an das Tuberkulose-Bekämpfungsverfahren angeschlossen waren

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl Bestände</b>	<b>Anzahl Stück Rindvieh</b>
Ende 1942	4 000	36 000
Anfangs 1946	22 000	182 000
Ende 1948	46 826	373 670
Ende 1951	100 000	1 000 000

(Quelle: Flückiger 1951a, 1952, 1955b)

Diese Zahlen bezogen sich auf einen Totalbestand von etwas mehr als 1,6 Millionen Stück Rindvieh und auf eine Gesamtzahl von 170 000 Viehbeständen. Von denen galten Ende 1951 gegen 60 000 oder über 1/3 der Gesamtzahl als kontrolliert tuberkulosefrei. Ende 1954, nach 20 Jahren staatlicher Bekämpfung, erwiesen sich von den total 162 000 Rindviehbeständen der Schweiz insgesamt 110 500 oder 68,2% als tuberkulosefrei (Flückiger 1951a, 1952, 1955b).

Seit der Einführung der staatlichen Tuberkulosebekämpfung (1934), beliefen sich die Aufwendungen des Bundes bis 1950 auf 21 281 860.— CHF. Seit 1951, d.h. seit dem Inkrafttreten des Bundesgesetzes über die Bekämpfung der Rindertuberkulose, bis Ende 1954 betrug die betreffende Summe 39 131 032.— CHF. Die Gesamtkosten über 20 Jahre beliefen sich somit auf 60 412 898.— CHF oder rund drei Millionen pro Jahr. Zusammen mit der Leistung der Kantone, die nochmals gleich hoch war, machte das 120 825 796.— CHF oder sechs Millionen pro Jahr. Wenn man die jährlichen tuberkulosebedingten Schäden mitberücksichtigt, dann waren sechs Millionen Franken sicher gut eingesetztes Geld (Andres 1953; Flückiger 1955b).

Die Milchleistung pro Jahr stieg von durchschnittlich 2900 Litern pro Kuh (im Jahre 1938) auf 3040 Liter (1953) an. Es bestand kein Zweifel darüber, dass die Hebung des Gesundheitszustandes der Tiere dazu beigetragen hatte. Auch die Fruchtbarkeit erfuhr eine Verbesserung. Im Jahre 1933 wurden von 1000 Kühen rund 766 lebensfähige Kälber geboren, 1953 rund 868 (Flückiger 1955b).

Am Ende des Jahres 1959 konnte der ganze schweizerische Rindviehbestand als frei von Rindertuberkulose erklärt werden. Damit fand eine Aktion ihren Abschluss, die innert verhältnismässig kurzer Zeit zum Ziel geführt hatte. Ihre Endphase mit massiven Tierausermerzungen dauerte nur rund zehn Jahre. Bei einem Rindviehbestand von 1,6 Millionen Stück im Jahre 1951 wurden insgesamt 394 000 Tiere über das staatliche Tuberkulosebekämpfungsverfahren ausgemerzt (Nabholz 1969).

## Mensch

Mit der heutigen Anzahl kranker Personen von fünf pro 100 000 Einwohner und Jahr bei der einheimischen Bevölkerung gehört die Schweiz zu den Ländern mit niedriger Tuberkulose-Inzidenz. Die hohe Inzidenz bei den über 60-jährigen Schweizern im Vergleich zu den jüngeren ist Ausdruck des säkulären Rückgangs der Tuberkulose: Da die Inzidenz innerhalb jeder Generation im jungen Erwachsenenalter am höchsten war, ist die heutige hohe Inzidenz im Alter ein Residuum der früher höheren Mortalität und Morbidität. Somit kann mit einer weiteren Senkung der Tuberkuloserate bei der Schweizer Bevölkerung gerechnet werden (Anonym 2000).

#### 3.4.10.2. Wurden finanzielle Berechnungen angestellt?

Die Ausgaben des Bundes und der Kantone während der Bekämpfung der Tuberkulose beliefen sich auf etwa sechs Millionen Franken pro Jahr. Gegenüber den im Kapitel 3.4.5.2. erwähnten Schäden und Ausfällen von jährlich 50 Mio. Franken dürfte ein solcher Aufwand für der Bekämpfung der Rindertuberkulose bestens gerechtfertigt und sehr im Interesse der Hebung von Volksgesundheit und der Förderung der Wirtschaft gelegen sein (Flückiger 1955b).

### 3.5. Übersicht zu den einzelnen Zoonosen

In der Tabelle 47 werden die wichtigsten Unterschiede zwischen den vier untersuchten Krankheiten gemäss dem in Material und Methode vorgegebenen Raster dargestellt.

Items, für welche in der bearbeiteten Literatur keine geeignete Informationen zur Beantwortung der Frage gefunden wurde, sind nicht aufgeführt.

In der Tabelle 48 werden die wichtigsten chronologischen Daten der vier Krankheiten aufgeführt.

Tabelle 47: Stichtwortartige Übersicht zu BSE, Brucellose, Neosporose und Tuberkulose

Fragen	BSE	Brucellose	Neosporose	Tuberkulose
<b>1. Symptomatik</b>				
Wie lange kennt man das Symptom schon?	Etwa seit dem Jahr 1985.	Wahrscheinlich schon sehr lange bekannt.	Seit den 1960er Jahren sind protozoäre Aborte beim Rind bekannt.	Schon sehr lange. (3.4.1.1.)
Welchen Stellenwert hatte das Symptom vor der Entdeckung der kausalen Ursache?	Sehr wahrscheinlich spielte BSE keine grosse Rolle.	Von alters her war die Brucellose bedeutsam.	Man kann annehmen, dass die Neosporose sehr verbreitet war.	Man muss davon ausgehen, dass die Tuberkulose Jahrhunderte lang eine grosse Rolle gespielt hat.
Wann wurde die Krankheit erstmals beschrieben?	Im Oktober 1987 in England.	Anfang 19. Jahrhundert, obwohl nicht gesichert.	1989 wurden <i>Neospora</i> -ähnliche Erreger in abortierten Feten gefunden.	Beim Tier ist die erste Beschreibung möglicherweise vom vierten Jahrhundert vor Christus datiert.
Hat sich die Symptomatik nach der Entdeckung der kausalen Ursache geändert?	Nein.	Immer wieder sind neue Erscheinungsformen einer <i>Brucella</i> -Infektion beschrieben worden.	Man hat gemerkt, dass die Symptome je nach Trächtigkeitsdauer anders aussehen: Resorption, Mumifizierung, Abort, Totgeburt.	Mit der Zeit hat man festgestellt, dass bei der Tuberkulose verschiedene Erscheinungsbilder vorkommen können.

Tabelle 47 ff.

Fragen	BSE	Brucellose	Neosporose	Tuberkulose
<b>2. Diagnostik</b>				
Wie lange kennt man die kausale Ursache schon?	Die Prionen gelten seit 1982 als die wahrscheinlichsten infektiösen Agentien bei TSE.	Brucellen sind seit 1886 bekannt. 1897 wurde <i>Brucella abortus</i> erstmals isoliert.	Seit 1988 kennt man <i>Neospora caninum</i> , und seit 1989 weiss man, dass es Aborte beim Rind verursacht.	1881 wurde der Erreger isoliert.
Welche Studien wurden publiziert bevor Studien in der Schweiz durchgeführt wurden?	Fallbeschreibungen in England, Frankreich, Portugal und Irland.	Fallbeschreibungen, Vorkommen und Diagnostik sind Themen, die im Ausland früh untersucht wurden. (3.2.2.2.)	Studien über den Endwirt und retrospektive Analysen. Fallbeschreibungen und Epidemiologiestudien über das Rind. (3.3.2.2.)	Seit dem Altertum schreibt man über Vorkommen, Ursachenspekulationen, Therapieansätze, usw. (3.3.4.2.)
Welche Studien wurden in der Schweiz durchgeführt?	Die Fallbeschreibung des ersten Schweizer Falls wurde 1991 publiziert. (3.1.2.3.)	Ab 1902 stieg das Interesse sehr langsam an in Anlehnung an das Ausland. (3.2.2.3.)	Die ersten Studien in der Schweiz wurden 1995 durchgeführt. (3.3.2.3.)	Die ersten Studien über die Tuberkulose wurden in der Schweiz um 1900 publiziert.
Wann wurde die Krankheit erstmals als Zoonose kausal taxiert?	Schon seit 1989 als Zoonose postuliert, seit 2000 als fast sicher angenommen.	Dass Brucellen auch Menschen infizieren, wurde 1905 festgestellt. 1918 wurde die Bang-Erkrankung als Zoonose erkannt.	Nach gelungenen Übertragungen auf Primaten dachte man anfangs an ein mögliches zoonotisches Potential.	Seit 1865 wurde die Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen angenommen.
Wie hat sich die Diagnostik im Verlaufe der Zeit geändert?	Klinisch, mikroskopisch, Schnelltests. Ein Lebendtest steht noch aus.	Klinisch, pathologisch, bakteriologisch, immunologisch. Es gab sehr viele Diagnose-Methoden.	Klinisch, mikroskopisch, serologisch, kulturell, PCR.	Klinisch, Tierversuch, kulturell, mikroskopisch, PCR, immunologisch, serologisch, Sektion.



Tabelle 47 ff.

Fragen	BSE	Brucellose	Neosporose	Tuberkulose
<b>3. Therapie</b>				
Welche Therapien wurden durchgeführt?	Noch keine.	Karbolwasser, Vitamin E-Selen, Mineralstoffe und Spurenelemente, Kollargol, Syrgotral, Urotropin, u.a. wurden wie verschiedene Antibiotika ausprobiert, aber ohne grossen Erfolg.	Eine spezifische, wirksame Behandlung ist noch nicht bekannt.	Verschiedene Mittel wurden gegen die Tuberkulose eingesetzt. Im Gegensatz zum Menschen, konnten beim Tier aber keine Substanzen befriedigen. (3.4.3.1.)
Wurde die Therapie im Verlaufe der Zeit geändert?	Die Ansätze für eine eventuelle Therapie sind auf Basis der Immunologie geblieben.	Am Anfang muss man von Versuchen und von zufälligem Erfolg reden. Mit der organischen Chemie und später mit den Antibiotika entwickelten sich gezieltere Ansätze und bessere Erfolge. (3.2.3.2.)	Es hat verschiedene Ansätze gegeben. Bis jetzt noch nicht praxistauglich.	Erst der Antibiotika-Einsatz konnte die zahlreichen früheren Versuche verdrängen. Trotz ihrer Weiterentwicklung blieb ihre Wirkung beim Tier bescheiden. (3.4.3.2.)
<b>4. Bekämpfung</b>				
Wie wurde die Krankheit bekämpft?	Verhinderung der Rezyklierung von kontaminiertem Material, ständige Überwachung.	Zukauf gesunder Tiere, Auswahl des Deckstieres, Trennung von kranken und gesunden Tieren, Entfernung von Nachgeburten, Stallreinigung und Desinfektion, Schutzimpfung.	Ausmerzungen, Hundekontakt vermeiden, Reaktivierungsfaktoren vermeiden, Impfung.	Bang'sches, Ostertag'sches und Radikalverfahren. Heil- und Schutzimpfung, Chemotherapie. (3.4.4.1.)

Tabelle 47 ff.

<b>Fragen</b>	<b>BSE</b>	<b>Brucellose</b>	<b>Neosporose</b>	<b>Tuberkulose</b>
Wurden die Bekämpfungsmassnahmen im Verlaufe der Zeit geändert?	Immer wieder wurden die Massnahmen den wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst.	Die Impfung wurde verbessert und die Massnahmen verfeinert. Grundsätzlich sind die ersten Empfehlungen heute trotzdem noch gültig. (3.2.4.2.)	Neben allgemeingültigen Empfehlungen gegen die Neosporose gibt es nichts.	Mit der Erweiterung der Möglichkeiten im Labor und in der Praxis ist auch die Bekämpfung der Tuberkulose ständig effizienter gestaltet worden. (3.4.4.2.)
<b>5. Tierseuche</b>				
Wann war erstmals von einer Seuche die Rede?	Gerade nach dem Auftreten der ersten Fälle.	1902 wurde in der Schweiz von Seuche geredet.	2001 als Seuche anerkannt.	Möglicherweise wurde diese Plage seit dem Altertum als Seuche bezeichnet.
Wann wurde der wirtschaftliche und allenfalls zoonotische Effekt der Infektionskrankheit publiziert?	1996 wurde erstmals der mögliche Zusammenhang zwischen BSE und nvCJD publiziert. (3.1.5.2.)	Um 1920 wurden die ersten wirtschaftlichen Überlegungen gemacht. Erste zoonotische Hinweise kamen aus Amerika um 1915.	Der wirtschaftliche Effekt wurde 1998 geschätzt. (3.3.5.2.)	Die ersten finanziellen Überlegungen machte man am Anfang des 20. Jahrhunderts, währenddem man über die zoonotischen Gefahren schon Mitte des 19. Jahrhunderts schrieb.
Wann wurde die Krankheit in die Tierseuchenverordnung eingeführt?	Im Januar 1994.	Im Dezember 1967.	Im März 2001.	Erst im März 1950 wurde die Tuberkulose-Bekämpfung ins Gesetz aufgenommen.

Tabelle 47 ff.

Fragen	BSE	Brucellose	Neosporose	Tuberkulose
<b>6. Ursache</b>				
Welche kausalen Ursachen wurden in Erwägung gezogen?	Prionen, Virino, Toxin, Organophosphate, Virus. Dies alles sind bis heute Hypothesen.	Bis man sich der Infektiosität der Brucellose um 1870 bewusst war, wurden die verschiedensten Faktoren diskutiert.	<i>Neospora caninum</i> wurde sehr wahrscheinlich vor seiner Entdeckung mit <i>Toxoplasma gondii</i> und <i>Sarcocystis cruzi</i> verwechselt.	Überbelastung, Hitze, Vererbung, Feuchtigkeit, Kälte, Tumor, Gift, Bakterium.
Was hat man im Verlaufe der Zeit über den Erreger entdeckt?	Alle Individuen besitzen Prionen und nur die „falschgefalteten“ sind für die Erkrankung zuständig. (3.1.6.2.)	Die Unterscheidung verschiedener Brucella-Arten, ihrer Pathogenität und Antigenität.	Durch morphologische und genetische Untersuchungen wurde eine gewisse Variabilität innerhalb der Spezies festgestellt.	Die Typendifferenzierung war eine wichtige Erkenntnis. Diese erlaubte auch die systematische Einteilung.
<b>7. Übertragungswege</b>				
Welche Übertragungswege kennt man?	Alimentär durch Fleisch- und Knochenmehl; Die vertikale Übertragung und diejenige durch Bluttransfusion sind noch nicht gesichert.	Venerisch, alimentär, konjunktival, aerogen und selten auch perkutan.	Alimentär durch vom Hund als Endwirt stammende Oozysten und ev. auch Tachyzoiten. Die vertikale Übertragung ist gesichert.	Alimentär v.a. durch Milch, transplazentär, Inhalation.
<b>8. Epidemiologie</b>				
Wie wurde die Kausalität nachgewiesen?	Bis jetzt noch keine sichere Kausalität nachgewiesen.	Die Übertragung einer Reinkultur auf gesunde Kühe verursachte einen Abort.	Die experimentelle Infektion trächtiger Rinder führte zum Abort.	Auslösung der Krankheit nach experimenteller Infektion mit Reinkulturen.
Welche Statistik wurde angewendet?	Seit Anfang an ein wichtiger Teil der BSE-Epidemiologie.	Obwohl viele Faktoren analysiert wurden, standen die heutigen statistischen Methoden noch nicht zur Verfügung.	Ein wichtiger Teil in der <i>Neospora</i> -Epidemiologie.	Obwohl viele Faktoren analysiert wurden, standen die heutigen statistischen Methoden noch nicht zur Verfügung.

Tabelle 47 ff.

Fragen	BSE	Brucellose	Neosporose	Tuberkulose
<b>9. Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse</b>				
Wie wurden die wissenschaftlichen Erkenntnisse umgesetzt?	Laufend angepasst. (Tabelle 17 im Kapitel 3.1.9.)	Erstmals griff der Staat 1932 in die Bekämpfung der Seuche ein. Danach wurden die Massnahmen laufend angepasst.	Momentan beschränkt man sich darauf, sich weitere Informationen zu beschaffen.	Die Bemühungen zur erfolgreichen Bekämpfung der Tuberkulose in der Schweiz gehen etwa 110 Jahre zurück. Die Massnahmen wurden ständig den neuen Erkenntnissen angepasst.
<b>10. Evaluation</b>				
Wurde eine Qualitätssicherung durchgeführt?	Ja: Die getroffenen Massnahmen haben ihre Wirkung gezeigt.	Bis 1932 konnte man mit den erzielten Resultaten noch nicht zufrieden sein.	Da noch keine vorgegebene Massnahme besteht, kann man auch noch keine evaluieren.	In verschiedenen Ländern erzielten die getroffenen Massnahmen einen guten Erfolg.
Wurden finanzielle Berechnungen angestellt?	Ja: Die getroffenen Massnahmen haben in der Kosten-Nutzen-Analyse ungünstig bis schlecht abgeschnitten.	Auch in anderen Ländern standen bis um 1930 die staatlichen Ausgaben in keinem günstigen Verhältnis zum erzielten Nutzen.	Ob der Nutzen einer Bekämpfung die Kosten übersteigt wird sich erst zeigen.	Der Aufwand für die Bekämpfung der Rindertuberkulose liess sich bestens rechtfertigen.

Tabelle 48: Zeitliche Übersicht

	BSE	Brucellose	Neosporose	Tuberkulose
Symptome beschrieben seit	1987	Zwischen 1650-1800	Um 1960	Altertum
Ursache bekannt seit	1982, noch nicht sicher	1897	Um 1990	1881
Studien in der Schweiz seit	1991	1902	1995	Um 1890
Offizielle Bekämpfung in der Schweiz seit	1989	Um 1925	2001	1891
In der Tierseuchenverordnung seit	1991	1967	2001	1951
Amtlich getilgt seit	Noch nicht	1963	Noch nicht	1959

## 4. Diskussion

Im veterinärmedizinischen Teil des Gesamtprojektes hat der transdisziplinäre Ansatz das Verständnis der Tiermedizin als Dienstleistung an der ganzen Gesellschaft hervorgehoben und zu etlichen neuen Fragen in Bereichen geführt, die bislang unbedeutend waren. Das augenfälligste Ergebnis der transdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Geschichtswissenschaft und Veterinärmedizin besteht in der Erkenntnis der unterschiedlichen Risikoperzeption, welche im folgenden Kapitel noch eingehend diskutiert wird.

### 4.1. Zoonosen im Vergleich

#### Symptomatik

Für alle untersuchten Zoonosen ist festzustellen, dass die Symptomatik seit langem bekannt war, deren Identifizierung als eigenständige Krankheit und deren Bedeutung als Zoonose aber erst im Zeitalter der modernen Industriestaaten erfolgte. Interessant ist aber, dass auch in der veterinärmedizinischen Literatur jeweils in retrospektiven Studien nach einer historischen Herleitung der Symptomatik gesucht wird. Letztendlich ist eine ambivalente Situation festzustellen. Obwohl nämlich klar ist, dass die Suche nach dem allerersten Krankheitsfall nicht gelingen kann, hat die historische Aufarbeitung von Berichten über Symptome, die nachträglich einer bestimmten Krankheit zugewiesen werden können, eine wesentliche Bedeutung. Der Blick zurück beweist die Fortschritte der Diagnostik, revidiert und sichert die Zuweisung von Symptomen zu den zugrunde liegenden Krankheiten und ist notwendig, um den Erfolg von Bekämpfungsmassnahmen nachzuweisen.

Wann tatsächlich die ersten BSE-Fälle vorgekommen sind, ist unbekannt. Offiziell wird zwar das Jahr 1986 angegeben, trotzdem gehen die Meinungen auseinander. Es wäre möglich, dass diese Krankheit lange Zeit sporadisch aufgetreten ist und erst dann wahrgenommen wurde, als von einer Seuche mit wirtschaftlichen Verlusten die Rede war. Diese Hypothese geht von der gegenwärtig diskutierten Annahme aus, dass die Quelle der ersten Infektionen nicht bei Scrapie-kranken Schafen, sondern bei sporadisch erkrankten Rindern gesehen wird.

Auch andere TSE sind schon seit langem bekannt, auch deshalb könnte man annehmen, dass BSE und nvCJD ältere Erkrankungen darstellen. Doch dafür gibt es noch keine Anhaltspunkte und daraus lässt sich schliessen, dass BSE und nvCJD vor der Entdeckung der Prionen wahrscheinlich keine grosse Rolle spielten, obwohl nicht auszuschliessen ist, dass sie trotzdem vorkamen.

Auch das seuchenhafte Verwerfen bei den Rindern war schon sehr früh bekannt und beschrieben. Trotzdem wurde darüber erst im 20. Jahrhundert in zunehmendem Masse berichtet, als bessere diagnostische Mittel zur Verfügung standen und die Pathologie des Erregers weiter aufgeklärt wurde.

Ähnlich wie bei BSE und der Brucellose steht es um die Neosporose. Da ihre Symptomatik derjenigen anderer protozoären Erkrankungen ähnelt, konnte sie mindestens 30 Jahre lang nicht als eigenständig identifiziert werden. Den genauen Zeitpunkt des Auftretens der Neosporose als Erkrankung kann man weder beim Hund noch beim Rind festlegen. Neosporosefälle werden in retrospektiven Studien seit langem erhoben. Wie bei der Brucellose und bei der Tuberkulose bestätigten auch in diesem Fall retrospektive Studien, dass die Krankheit schon lange vor der Entdeckung der eigentlichen Ursache vorkam.

Neosporose weist kein zoonotisches Potential auf. Entsprechende Debatten zeigen aber, wie man sich heutzutage die Entwicklung einer Krankheit zum gesellschafts- oder zumindest agrarpolitischen Problem vorzustellen hat. *Neospora caninum* wird zu den häufigsten Abort-Erregern in verschiedenen Ländern auf der ganzen Welt gezählt.

Seit Jahrtausenden ist die Tuberkulose unter den verschiedensten Erscheinungsformen bekannt. In diesem Sinne ist sie vergleichbar mit anderen altbekannten Krankheiten wie z.B. der Brucellose. Man geht heute davon aus, dass *Mycobacterium bovis* vom Rind auf den Menschen übertragen wird. Trotzdem standen die Erkrankungen des Menschen im Vordergrund, während die Tuberkulose des Rindes erst später beschrieben wurde. Dies kann man dem Umstand zuschreiben, dass die Tierkrankheiten nicht so ernst genommen wurden. Möglich ist allerdings auch, dass die erstbeschriebenen Fälle durch *Mycobacterium tuberculosis* verursacht waren, welches die Rinder nicht befiel.

## Diagnostik

Bei allen vier untersuchten Krankheiten haben sich im Laufe der Zeit Technologien und Methoden der Diagnostik verändert und verfeinert. Allerdings bleibt festzuhalten, dass sowohl im Fall der Brucellose als auch der Tuberkulose eine einmal etablierte alte Methode sich halten konnte. Für die Diagnose der Brucellose sind sehr viele Methoden beschrieben und immer wieder verbessert worden. Die meisten basierten auf der Serologie. Bis heute sind solche Methoden die Diagnostik der Wahl und werden immer noch angewendet. Keine neue Entwicklung hat diese „alten“ Methoden ganz ersetzen können. Dies gilt auch für die Tuberkulose. Die Diagnostik entwickelte sich während Jahrzehnten. Immer neue Methoden wurden entwickelt und trotzdem gilt ein sehr altes System noch heute als Standard.

Die klinische Untersuchung zählt bei allen Krankheiten zu den grundlegendsten diagnostischen Verfahren.

Da ein Lebendtest noch nicht entwickelt wurde, war und bleibt die klinische Untersuchung ein sehr wichtiger Weg z.B. zur Diagnose der BSE. Sie wurde verfeinert und obwohl es keinen pathognomonischen Symptomen-Komplex gibt, erweist sie sehr gute Dienste. Prävalenzstudien bestätigen dies.

Wie gesagt, lässt die Entwicklung eines Lebendtests für BSE momentan noch auf sich warten. Mehrere diesbezügliche Versuche schlugen fehl. Dazu stellt sich noch die Frage, ob ein derartiger Test bessere Dienste erweisen würde als die heutige Praxis. Möglicherweise könnte ein Lebendtest die Diagnose erst kurz vor dem Ausbruch klinischer Symptome stellen, wie es schon bei der *post mortem*-Untersuchung mit den Schnelltests möglich ist. Auf jeden Fall könnte ein Lebendtest für BSE das Vertrauen der Konsumenten in Rindfleisch wiederherstellen und verhindern helfen, dass ganze Herden unnötig geschlachtet werden. Die Zahlen der offiziellen nachgewiesenen Fälle in der Schweiz zeigen, vor allem nach der Einführung des UP 99 gegen die BSE, dass die Kombination verschiedener diagnostischer Methoden bessere Resultate aufweist, als die einzelnen allein. Auch bei den anderen berücksichtigten Krankheiten ist dies der Fall.

Es ist klar, dass mit einer intensiveren Suche nach Fällen auch mehr gefunden werden (detection bias).

Dass die BSE eine Zoonose sein könnte, wurde schon sehr früh nach seiner Entdeckung postuliert. Mehrere Ansätze sprechen dafür, manche aber auch dagegen, was eine wissenschaftlich fundierte Bestätigung des zoonotischen Potentials verzögert.

Im Gegensatz dazu wurde das zoonotische Potential der Tuberkulose erst etwa 20 Jahre vor Entdeckung des Erregers postuliert und Koch bestätigte diese Vermutung. Wieder 20 Jahre später revidierte er seine Aussagen. Heute wissen wir, dass sich Koch täuschte. Die Meinung des bedeutendsten Tuberkulose-Forschers verzögerte damals die Tuberkulosebekämpfung. Im Gegensatz zu den anderen berücksichtigten Krankheiten konnte das zoonotische Potential der Neosporose bisher nicht bestätigt werden. Trotzdem müssen solche neu auftretenden Erkrankungen wegen ihrer Ähnlichkeit zu anderen Erkrankungen und wegen ihrer Übertragbarkeit zwischen verschiedenen Arten potentiell mitberücksichtigt werden.

## Therapie

Sehr oft widersprechen sich Therapie und Seuchenbekämpfung. Die Therapie führt oft zu Trägartieren, die eine Seuchenbekämpfung verunmöglichen. Dieser Umstand verstärkt sich noch mehr, wenn eine reine Symptomtherapie statt einer gezielten Therapie zur Eliminierung des infektiösen Agens aus dem betreffenden Tier erfolgt. So ist bei der Brucellose festzustellen, dass das Vorhandensein von Trägartieren zu einer Verzögerung der Seuchenbekämpfung führte.

Die Spekulationen über eine erfolgreiche Therapie der Tuberkulose haben schon vor Jahrtausenden angefangen. Was man bis zur Entdeckung der ersten Antibiotika erreichte, kann man aber als Zufall bezeichnen. Danach halfen die Antibiotika, die Erkrankung beim Menschen zu lindern oder zu heilen, fanden aber beim Tier keinen grossen Einsatz.

Bei BSE und der Neosporose wiederholt sich der Erkenntnisablauf. Nach mehreren Jahren Forschung ist es noch nicht gelungen, diese Krankheiten zu heilen. Da es sich nicht um Bakterien handelt, kann man von den Antibiotika nichts erwarten. Aber auch andere Ansätze, wie z.B. derjenige der Immunprophylaxe, obwohl in mehreren Ansätze versucht, konnten bis anhin noch nicht befriedigen.

Vor dem zweiten Weltkrieg und z.T. auch noch danach waren verursachte Schäden und Verluste ein Argument für jede mögliche Therapie. Heutzutage muss man sich fragen, ob bei solchen Erkrankungen eine Therapie tatsächlich noch nötig und sinnvoll wäre. Eine konsequente Bekämpfung einer Seuche bedingt z.T. auch einen Verbot der Therapieversuche.

## Bekämpfung

In den vier untersuchten Fällen spielte die staatliche Seuchenbekämpfung eine jeweils unterschiedliche Rolle. Während im Fall der Brucellose und der Tuberkulose staatliche Massnahmen eher am Ende eines Aushandlungsprozesses zwischen Interessenvertretern standen, folgen BSE und Neosporosen einem anderen Muster: So waren es bei der Rinderbrucellose seit der Erregerentdeckung etwa 40 Jahre vergangen. In dieser Zeitspanne hatten verschiedene Empfehlungen gute Wirkungen, wurden aber nicht strikte befolgt. Der Schutz der Menschen schien, weniger wichtig zu sein als die Eindämmung der Verluste. Darum wurden in der ganzen Schweiz auch „Behandlungsversuche“ durchgeführt, ohne genau zu wissen, welche Folgen diese haben könnten. Mit der Begründung, dass die Menscheninfektionen eine Folge der

Krankheit bei den Tieren seien, wurde erst Ende der 1930er Jahre vom Staat verlangt, dass die Bekämpfung der Rinderbrucellose zu organisieren sei.

Bei der Neosporose ist heute noch keine effiziente Bekämpfung möglich. Wie bei anderen Erkrankungen hofft man auf eine baldige Entwicklung einer Impfung oder Therapie.

Wichtig war in der schweizerischen Bekämpfung von Seuchen die ständige Anpassung der Massnahmen an neue Erkenntnisse.

Obwohl im Vergleich mit BSE verzögert, versuchte man die wissenschaftlichen Erkenntnisse auch bei den anderen Krankheiten (Brucellose, Neosporose und Tuberkulose) umzusetzen.

Die erfolgreiche Ausrottung der Brucellose und der Tuberkulose konnte jahrelang nicht erreicht werden. Möglicherweise weil die Bekämpfung mit grossen kantonalen Unterschieden durchgeführt wurde oder weil etliches versucht, aber nicht konsequent durchgezogen wurde.

Auch was BSE anbelangt ist das angestrebte Ziel der Seuchenfreiheit noch nicht ganz erreicht, und es stellt sich die Frage, ob überhaupt in der nahen Zukunft kein BSE-Fall mehr vorkommen wird. Trotz der sporadisch vorkommenden Fälle hat man feststellen können, dass jede getroffene Massnahme eine erwünschte Wirkung hatte. Die Schweiz ist in dieser Hinsicht führend und wird öfters als Vorbild bei der Bekämpfung von BSE aufgeführt.

## Tierseuche

Noch vor hundert Jahren, vor der Bekämpfung der Brucellose, wurden nur solche Erkrankungen als Tier-Seuche bezeichnet, welche das Leben der Tiere gefährdeten. Erst danach wurden die wirtschaftlichen Schäden und v.a. die Gefährdung der Menschen mitberücksichtigt.

Obwohl es bald klar wurde, dass die Tuberkulose aus wirtschaftlicher wie auch aus zoonotischer Sicht zu bekämpfen war, nahm sich die Schweiz viel Zeit für die Umsetzung der Bekämpfungsmassnahmen. Fast 70 Jahre nach der Entdeckung des Erregers wurde die Bekämpfung dieser Krankheit endlich gesetzlich geregelt. Diese Zeitspanne war auch bei der Brucellose nötig, wobei man schon im 19. Jahrhundert von „seuchenhaftem“ Abort redete, obwohl erst nachher die ersten wirtschaftlichen Studien durchgeführt wurden. Das zoonotische Potential wurde 25 Jahre nach der Erregerentdeckung festgestellt und trotzdem fand es in der Bevölkerung keine grosse Beachtung.

Tatsächlich liess sich die Schweiz Zeit und führte die Brucellose erst dann in die Tierseuchenverordnung ein, als sie praktisch schon ausgerottet war.

Das Beispiel der BSE zeigt einen deutlichen Unterschied dazu. Sieben Jahre nach der ersten Beschreibung und drei Jahre nach dem ersten schweizerischen BSE-Fall wurde die Krankheit als auszurottende Seuche in die Tierseuchenverordnung aufgenommen. Im Vergleich zu den übrigen hier untersuchten Krankheiten fand keine andere so schnell Eingang im Tierseuchengesetz.

*Neospora caninum* ist eine ziemlich häufig vorkommende Abort-Ursache und trotzdem wird sie nicht so ernst genommen wie z.B. BSE. Die wirtschaftlichen Schäden sind sehr hoch, aber das fehlende zoonotische Potential bewirkt, dass diese Infektionskrankheit nur bei den Bauern und Tierärzten als Seuche angesehen wird. Dies zeigt auch die in der Schweiz und international fehlende Koordination der Bekämpfung.

Unsere Beispiele zeigen, dass ein von einer Seuche betroffenes Land Importrestriktionen durch die Nachbarländer erleidet. So konnten mehrere Staaten den eigenen Markt fördern und



den Import schweizerischer Produkte sistieren. Anscheinend gilt heute nach wie vor die Ansicht, dass das Böse immer von aussen kommt. Daher kann die versäumte Aufdeckung einer Krankheit in der ersten Zeit sogar von Vorteil sein, aber längerfristig bedrohlichere Folgen haben. Das zeigt sehr gut das BSE-Beispiel.

## Ursache

Bevor man an die Infektiosität einer beliebigen Erkrankung dachte, wurden andere Faktoren ohne fundierte Begründung diskutiert. Auch die Entdeckung des Erregers führte keineswegs zur sofortigen Klärung der Situation. Wie bei BSE heute, gab es auch im Fall der hier untersuchten älteren Zoonosen Wissenschaftler, die die Krankheit nicht primär einem infektiösen Agens zuschrieben.

Im Fall von BSE wird seit etwas mehr als 20 Jahren eine neue, revolutionäre Art von Erregern vermutet. Die Prionen sollen den infektiösen Stoff darstellen, obwohl auch andere Theorien aufgestellt wurden. Solche Ansätze, wie z.B. derjenige von Purdey, sind zwar interessant, der Stand der Forschung, inklusive der epidemiologischen Studien, lässt aber diese Thesen als unwahrscheinlich erscheinen.

Im Vergleich der hier untersuchten Krankheiten zeigte sich, dass die Entdeckung von Kausalitäten zu unterschiedlich schnell umgesetzten Ergebnissen führten. Schon im 16. Jahrhundert vermutete man „*Animacula*“ als Ursache für die Tuberkulose. Es vergingen also Jahrhunderte von der ersten Vermutung bis zu deren Bestätigung.

Bei der Brucellose war diese Zeitspanne im Gegensatz dazu viel kürzer. Bei BSE werden die Prionen als wahrscheinlichste Erreger angenommen, die schon fünf Jahre vor der BSE-Entdeckung identifiziert wurden. Im vierten Beispiel erfolgte die Isolierung des Erregers zwei Jahre nach der ersten Vermutung, dass *Neospora caninum* Aborte beim Rind verursachen könnte.

Obwohl die Entdeckung des Erregers einer Krankheit auf der einen Seite den Schlusspunkt der Erforschung derselben bedeutet, öffnen sich auf der anderen Seite neue Wege für die Wissenschaft. Jeder Erreger, und sind seine pathologischen Eigenschaften noch so bekannt, wird permanent weiter untersucht. Neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung vor allem im Bereich der Molekularbiologie werden an bekannten Erregern angewendet, um die Pathophysiologie detaillierter kennen zu lernen, aber auch um verfeinerte Bekämpfungsmassnahmen ergreifen zu können. Während aber die Entdeckung neuer Erreger oder deren Pathomechanismen meist zur Anerkennung der entsprechenden Forschungsleistung in berühmten wissenschaftlichen Zeitschriften oder gar zur Vergabe von Preisen führt, werden Erkenntnisse zu deren Bekämpfung meist in Zeitschriften mit tieferem Rating publiziert und weit weniger mit wissenschaftlichen Auszeichnungen honoriert.

## Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Nach Grossbritannien hat die Schweiz als eines der ersten Länder die BSE sofort sehr ernst genommen. Die Umsetzung der Forschungsergebnisse fand trotz Kritiken konsequent und unverzüglich statt. Das kann man leider von anderen Ländern nicht sagen, die das Auftreten der BSE nicht sofort erkannt haben oder nicht erkennen wollten.

Obwohl fast alle Länder mit der Brucellose zu tun gehabt haben, gab es auch schon um 1910 Länder, die sich als frei davon bezeichneten, obwohl sie keine Kontrollen durchführten.

Wenn man die getroffenen Massnahmen in der Schweiz anschaut und v.a. ihre Chronologie analysiert, kann man heute sagen, dass der Staat sich viel zuviel Zeit nahm, um einzugreifen.

Für die Tuberkulose gilt dasselbe. Der Vergleich zu BSE ist aber aus mehreren Gründen nicht statthaft. Zum einen verfügt der Staat im 21. Jahrhundert auf exekutiver Ebene über schnellere und direktere Eingriffsmöglichkeiten. Zum anderen hat die Bedeutung der Experten und mit ihr die Investition in die Forschung zugenommen. Allerdings hat damit womöglich die politische Absicherung von Massnahmen abgenommen. Möglicherweise muss daher im 21. Jahrhundert für die gesellschaftliche Vermittlung von Massnahmen ein grösserer Aufwand betrieben werden, als dies im Verbands- und Milizsystem des früheren 20. Jahrhunderts der Fall war.

Für eine effiziente Umsetzung der Massnahmen gegen die Neosporose fehlen die wichtigsten Erkenntnisse noch. Auch bei BSE sind noch viele Fragen offen und trotzdem konnte politisch vieles erreicht werden. Es stellt sich die Frage, ob das BSE-Risiko tatsächlich so viel höher als dasjenige der Neosporose ist.

## Statistik

Die statistischen Angaben waren vor 100 Jahren bescheiden, wenn sie mit den heutigen Möglichkeiten verglichen werden. Dies kann ein Grund sein, warum man in vielen Ländern, darunter in der Schweiz, aus heutiger Sicht so langsam gegen Tuberkulose und Brucellose vorgeht.

Die heutigen analytischen Statistiken unterscheiden sich stark von den älteren, deskriptiven Statistiken. Sie zeigen Berechnungen von Risikofaktoren und Modellierungen ganzer Krankheitsabläufe. Die Komplexität heutiger Statistiken führt aber auch dazu, dass die statistischen Angaben oft von den Stakeholdern nicht verstanden werden und zu einer falschen Risikoperzeption führen können.

Dank neuer Systeme konnte BSE von Beginn weg gut registriert und dokumentiert werden. Statistische Analysen, wie sie heute möglich sind, standen bei der Bekämpfung der Brucellose und der Tuberkulose nicht zur Verfügung.

Diese Tatsache, dass sich BSE von den anderen analysierten Krankheiten unterscheidet, hat möglicherweise geholfen, sie in möglichst kurzer Zeit effektiv zu bekämpfen. Auch bei der Neosporose konnte man dank neuer Methoden die wichtigsten Informationen in einem Jahrzehnt gewinnen.

## Evaluation

Prionenerkrankungen markieren eine neue Ära in der Medizin von Mensch und Tier.

Als BSE auftrat, war der Erreger unbekannt, die Diagnose schwierig, das zoonotische Potenzial mindestens zu Beginn ungeklärt. Dazu kam das zentrale Problem der langen Inkubationszeit.

Obwohl man noch nicht sagen kann, dass BSE ausgerottet ist, kann man doch davon ausgehen, dass die getroffenen Massnahmen im Verlaufe der Zeit ihre Wirkung gezeigt haben. Da sie nicht immer optimal waren, wurden sie stetig angepasst und verbessert.

Um 1940 wurde dem Problem der Brucellosen sowohl von Seiten der Veterinärmedizin als auch der Humanmedizin grösstes Interesse entgegengebracht. Dies spiegelte sich in einer sehr umfangreichen Literatur in allen Sprachen wider. Kaum eine Zeitschriftennummer enthält nicht irgend eine Arbeit über diese Krankheit (Saxer 1940).

Von der Rinderbrucellose konnte die Schweiz schlussendlich als offiziell frei anerkannt werden. Bestimmte Massnahmen waren falsch, es gab solche, die verbessert werden mussten und

solche, die bis zum Schluss nicht getroffen wurden. Bezüglich Seuchenfreiheit kann man also sagen, dass die Schweiz ihr Ziel erreicht hat.

Vielleicht werden in zehn Jahren die noch zu treffenden Massnahmen gegen die Neosporose evaluiert. Im Moment ist dies noch nicht möglich, obwohl die Krankheit nur etwa vier Jahre „jünger“ ist als BSE.

Die Geschichte der Forschung über die Tiertuberkulose zeigt, dass wiederholte Fehler in der Erkennung der wirklichen Ursachen und der Übertragungsmöglichkeiten das Leben von Tieren und Menschen gefährdet haben. Nach den Forschungsarbeiten von Villemin und Koch, die zuerst die Übertragbarkeit und dann die Kontagiosität der Tuberkulose bewiesen, begannen die Tierärzte ihre Fehler zu korrigieren. Dies war aber ein langsamer Prozess und adäquate Massnahmen für eine sichere Überwachung wurden bis zum 20. Jahrhundert kaum eingeführt.

Obwohl aus heutiger Sicht die Bekämpfung der Tuberkulose nicht optimal verlaufen ist, kann man trotzdem sagen, dass das Ergebnis nicht enttäuscht hat.

## **4.2. Zoonosen im gesellschaftlichen Kontext**

Die Resultate der vier untersuchten Infektionskrankheiten haben gezeigt, dass die Zeitspanne zwischen der ersten Definition der Krankheit und den staatlichen Bekämpfungsmassnahmen stark variieren kann. Allerdings haben Modernisierung und Fortschritte in der Medizin keineswegs dazu geführt, dass diese Zeitspanne immer kürzer geworden wäre. Während die Tuberkulosebekämpfung relativ schnell und Massnahmen gegen BSE sogar sehr schnell einsetzten, dauerte dieser Prozess im Fall der Brucellose sehr lange. Die erst vor kurzem entdeckte Neosporose kann in dieser Hinsicht noch nicht beurteilt werden.

In der heutigen postmodernen Informationsgesellschaft, verkürzt die Anerkennung eines Zoonosepotentials die Zeit zwischen Aufklärung und Bekämpfung einer Tierkrankheit. Gleichzeitig erhöht die Feststellung einer Krankheit als Zoonose deren gesamtgesellschaftliche Bedeutung. Das grössere öffentliche Interesse fällt mit dem Wechsel zur „evidence based medecine“ zusammen, welche die Expertenmeinung ablöste und durch die kritische Anerkennung der verfügbaren wissenschaftlichen Information ersetzte. In der goldenen Ära der Infektionskrankheiten war die Meinung eines einzelnen Experten von zentraler Bedeutung. Kochs Widerruf, dass die Mykobakterien nicht die gleichen seien bei Boviden und Menschen, hätte heute nicht die damaligen, tiefgreifenden Auswirkungen auf die Forschung.

Neben der Erweiterung des öffentlichen Interesses und einem vielfältigen wissenschaftlichen Meinungsbildungsprozess ist überdies von einer veränderten Perzeption des Risikos auszugehen. Die Entwicklung vom Agrar- zum Industriestaat hat den Erfahrungshorizont der Gesellschaft deutlich verändert. Einerseits ist der Konsument weiter weg von der landwirtschaftlichen Produktion, andererseits hat der Produzent die Kontrolle über tierische Produkte abgegeben. Während 1950 80% der Schweizer Bürger über die Arbeit ihrer Grosseltern einen direkten Bezug zur Landwirtschaft hatten, waren es 1998 noch gerade 20%. Damit nimmt der Informationsbedarf deutlich zu. Die Diversifizierung innerhalb der „scientific community“ erschwert aber den gesellschaftlich eingeforderten Informationsaustausch. Die „stakeholders“ erwarten heute eine profunde Prävention. Bei Lebensmitteln tierischer Herkunft, wie auch bei Erregern mit zoonotischem Potential erwartet die Gesellschaft Aktionen und nicht Reaktionen. HACCP (hazard analysis critical control point) ist ein Beispiel für das Vorhandensein einer Qualitätssicherung, welche noch nicht überall integriert ist. Um HACCP einsetzen zu können, müssen aber von der Wissenschaft zuerst gesicherte Informationen erarbeitet werden.

Hier zeigt sich, dass die Gesellschaft oft zu viel oder zu früh erwartet, dass die Wissenschaft die entsprechenden Informationen zur Verfügung hat. Aus Hypothesen, welche die Arbeitsgrundlage der Wissenschaft darstellen, werden oft Fakten postuliert, welche zu einer falschen oder zumindest unbewiesenen Risikoeinschätzung führt. Dies ist ein Grund, warum es zur Diskrepanz der Risikoeinschätzung zwischen Gesellschaft und Wissenschaft gekommen ist.

## Das Auftreten

Es ist unwahrscheinlich, dass im Laufe der Zeit Erreger neu entstanden sind. Das Auftreten einer Bedrohung durch „neue“ Erreger hat möglicherweise mit folgenden Faktoren zu tun: Die Veränderungen im Verhalten des Menschen, die wirtschaftliche Entwicklung, der internationale Handel, die mikrobielle Adaptation und Mutation sowie die mangelnde öffentliche Gesundheit.

In Zukunft werden weitere gegenwärtig unbekannte Zoonosen auf uns zukommen. Einerseits werden neue Technologien und Methoden dazu beitragen, neue Zoonosen zu entdecken. Andererseits muss man damit rechnen, dass der Mensch in neue Lebensräume vordringt und anschliessend bewusst oder unbewusst Umweltveränderungen verursacht. Der Mensch kann dabei als Störfaktor in unbekannte Erreger-Wirt-Zyklen eindringen und unvorhergesehen ein Glied in neuen Infektketten werden.

## Das Erkennen

Einige durch Zoonose-Erreger verursachte Krankheiten wurden klinisch schon sehr früh erkannt, während andere erst heute festgestellt werden. In einigen Fällen ist es tatsächlich so, dass das klinische Symptom und der damit assoziierte Erreger eine neu aufkommende Einheit bilden. Aber für die meisten hat sich diese Erkenntnis im letzten Jahrhundert als Resultat von aufmerksamen Beobachtungen und innovativer Anwendung neuer diagnostischer Labortechniken entwickelt. Zoonosen sind also nicht häufiger geworden; man ist einfach mehr sensibilisiert und man hat mehr Möglichkeiten, sie zu diagnostizieren und weiter zu kommunizieren.

## Die Forschung

Die Feststellung von Zoonosen bedingt einige Prinzipien: Die Überwachung, die Analyse eines Ausbruches, das Meldesystem. Die Kontrolle und die Prävention von Zoonosen ihrerseits bedingt die Neutralisation des Reservoirs (Minimierung der Exposition, Steigerung der Resistenz), die Kommunikation (Mediziner und Bevölkerung) und die Ausbildung. Diese Interaktionen sind einerseits störanfällig und müssen andererseits als transdisziplinäres Konzept angegangen werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass die Kenntnis historischer Verläufe von transdisziplinärer Kooperation zu deren Analyse beitragen kann.

Für eine effektive Infektionskrankheiten-Kontrolle und -Prävention sind genaue und zeitgerechte Informationen über das Auftreten und über die Ausdehnung der Krankheit nötig. Diese Anforderung gilt besonders für Zoonosen, da die Informationen für Tiere, aber auch für Menschen verlangt werden.

Die Schweiz ist an vorderster Front in der BSE-Forschung, musste aber ganz am Anfang wichtige Informationen aus Grossbritannien erhalten, wo unsere ersten Experten ausgebildet wurden. Bei der Tuberkulose und bei der Brucellose lieferten Erkenntnisse aus dem Ausland

die Grundlage für die Entscheidungen in unserem Land. Deutschland und die nordeuropäischen Ländern waren damals in der Frage dieser Seuchenbekämpfungen führend. Die Informationsbeschaffung ist mit anderen Worten immer ein wichtiger Teil im Umgang mit neu auftkommenden Krankheiten gewesen. Der Informationsfluss hat sich im Verlaufe des letzten Jahrhunderts markant entwickelt. Heutzutage haben sich unter anderem dank der elektronischen Datenbanken die Zeiten für diese sehr wichtige Aufgabe stark verkürzt.

## Die Bekämpfung

Grundsätzlich stellt sich die Frage, warum Seuchen bekämpft werden. Schwerwiegende Gesundheitsstörungen von Mensch und/oder Tier mit grosser Ausbreitung, sowie grosse wirtschaftlichen Schäden sind für die Bekämpfung einer Krankheit heute ausschlaggebend. Die Bekämpfung von Seuchen verläuft auf zwei unterschiedlichen Ebenen. Die erste befasst sich mit der offiziellen Anerkennung der Seuchenfreiheit durch die internationale Gemeinschaft (UNO/OIE), die zweite mit dem Schutz der Konsumenten.

Wie man sich eine Zoonose vorstellt, hängt davon ab in welcher Zeit man lebt. Heute wird Seuchenbekämpfung eher als Gesundheitspolitik verstanden, bis vor wenigen Jahrzehnten war es Wirtschaftspolitik. Man kann davon ausgehen, dass jede Tierkrankheit vor der Entdeckung ihres möglichen zoonotischen Potentials nur aus wirtschaftlichen Gründen, wenn überhaupt bekämpft wurde. So war es Jahrtausende lang bei der Tuberkulose und bei der Brucellose. Es hat sich gezeigt, dass die Bekämpfung einer Seuche viel einfacher vor sich geht, wenn der Staat eingreift. Die erfolgreiche Bekämpfung der Tuberkulose in Dänemark bestätigt, dass sie nur dann Erfolg hat, wenn das zoonotische Potential erkannt wird.

Die Risikoanalyse der Wissenschaft entspricht aber nicht immer die Risikowahrnehmung der Öffentlichkeit. In diesem Zusammenhang wäre es interessant, zu wissen, was die Leute vor hundert Jahre über Tuberkulose und Brucellose wussten und welcher Wissensstand heute z.B. bezüglich BSE vorhanden ist. Laien wissen sehr viel über Prionen, aber praktisch nichts über *Neospora*, obwohl in der Schweiz viel mehr Neosporose- als BSE-Fälle vorkommen. Warum ist dies der Fall? Was ist der Gesellschaft wichtiger? Wie wird das Risiko definiert? Für die Antworten wird auf den historischen Teil der Arbeit verwiesen.

Im 20. Jahrhundert erhielt das Studium der Zoonosen einen frischen Schwung, v.a. durch das Auftreten von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien. Aus den aufgeführten Beispielen ist es ersichtlich, dass in den entwickelten Ländern grosse Fortschritte in der Seuchenbekämpfung gemacht wurden.

Mit einer stärkeren Gewichtung von Faktoren wie Lebensmittelsicherheit, verbunden mit dem wirtschaftlichen Bedeutungsverlust der Landwirtschaft, hat der Widerstand abgenommen, Tierseuchen rigoros zu bekämpfen. Früher war das zoonotische Potential ein Faktor unter vielen, die darüber entschieden, ob eine Tierseuche bekämpft wurde. Heute ist er der wichtigste – zumindest in der Wahrnehmung der Öffentlichkeit.

Die Angst vor Zoonosen betrifft wohl auch vor allem diejenigen Länder, in denen sich eine Wohlstandsgesellschaft etablieren konnte. Erst die Sättigung des Marktes lässt es zu, dass andere Probleme als die Beschaffung von Nahrung in den Vordergrund treten und potentiell zoonotische Lebensmittel wie z.B. Rindfleisch gemieden werden können.

Die Zoonosebekämpfung funktioniert also nur, wenn verschiedene Instanzen zusammenarbeiten und dabei unterschiedliche Interessen berücksichtigt werden. Bei der Bekämpfung von Zoonosen, z.B. im bäuerlichen Betrieb, gilt es, unterschiedliche Interessen zu berücksichtigen. Der Staat mit seinen wirtschaftlichen, politischen und internationalen Interessen steht dem

Landwirt, der um seine Existenz bangt, gegenüber. Die Entwicklung von Gesetzen, Versicherungen etc. und die Zusammenarbeit von Bund, Kanton, Tierärzten, Landwirten war und ist deshalb wichtig.

Auch die Zusammenarbeit der Humanmedizin mit der Veterinärmedizin ist in der Zoonosenbekämpfung ein sehr wichtiger Punkt, der immer wieder gefordert worden ist, seit Zoonosen bekannt sind. Es stimmt auch, dass sich die beiden nähergekommen sind. Auch heute noch könnte man aber dieses Verhältnis verbessern, was möglicherweise noch mehr und besser gegen neue Zoonosen helfen würde.

Der Startpunkt in der Bekämpfung neu auftretender Zoonosen ist aber die Sanierung der Tierbestände. Nur so kann auch ein effizienter Konsumentenschutz aufgebaut werden. Die Impfungen, die Heilversuche und das Ausmerzen der kranken Tiere sind einige Möglichkeiten dazu. Die Beispiele der Tuberkulose und der Brucellose zeigen eindeutig, dass solche Methoden nur erfolgreich sind, wenn die Landwirte Verständnis und Wille im Kampf gegen die neu auftretende Krankheit zeigen. Wenn dies nicht der Fall ist, sind dieselben Methoden erfolglos. Damit schliesst sich der Kreis; die Kommunikation unter den verschiedenen Interessengruppen ist das wichtigste Element in der Bekämpfung von Tierseuchen. Die Naturwissenschaftler sollten nicht nur darüber nachdenken, ob eine Aussage richtig oder falsch ist, sondern auch über das, was die Aussage bewirken kann. Alle, auch die Veterinärmedizin, sollten also lernen, nicht allein, sondern miteinander für ein gemeinsames Ziel zu kämpfen.

## Die Kommunikation

Verschiedene Faktoren spielen für eine erfolgreiche Seuchenbekämpfung eine Rolle. Die Zusammenarbeit zwischen den Beteiligten ist in diesem Sinne ein zentraler Punkt. Zu den wissenschaftlichen Erkenntnissen sollen nicht nur Fachleute Zugang haben. Diese Fachleute müssen vielmehr die Information der Öffentlichkeit übernehmen und dieses Wissen auch inter- sowie transdisziplinär verbreiten. Durch die Spezialisierung und Diversifizierung der Wissenschaft ist es nämlich weder dem stakeholder noch der Öffentlichkeit möglich, die Flut von Informationen adäquat zu werten. Daher ist zur Bekämpfung von Tierseuchen eine möglichst offene Kommunikation unabdingbar. Das Beispiel der BSE zeigt das am besten: Seitdem bei den Schafen Scrapie bekannt wurde (1732), wurden bei verschiedenen Tierarten spongiforme Enzephalopathien beschrieben. Trotzdem waren diese Krankheiten nur einem relativ kleinen Kreis von Fachleuten bekannt. Erst das Auftreten der BSE Mitte der achtziger Jahre erweckte plötzlich das Interesse der Öffentlichkeit und der Medien.

Die Medien bestimmen mit, ob eine Zoonose als gefährlich eingestuft wird oder nicht. Für die Wahrnehmung von Zoonosen spielen sie eine entscheidende Rolle. Während in Ländern mit zensurierter Presse eine offene Debatte gar nicht erst möglich ist, wird die Auseinandersetzung in demokratischen Systemen nachhaltig davon geprägt. Risiken können überbewertet oder heruntergespielt, die Angst der Leute geschürt oder die Konsumenten beruhigt werden. Medien können die Wahrnehmung von Zoonosen bis zu einem bestimmten Grad steuern.

## Die Medizin

Nicht nur BSE, sondern auch andere Beispiele zeigen, dass der richtige Informationsaustausch die effektivste Präventionsstrategie ist. Ohne Aufklärung wird die Akzeptanz einer neuen Massnahme verzögert. Die beste Gelegenheit, ihre Kunden aufzuklären, haben die Praktiker, seien es Human- oder Tiermediziner.

Die Kommunikation ist entscheidend für den richtigen Umgang mit einer neuen Erkrankung. Ein optimaler Informationsfluss setzt zielgerichtete Informationsbeschaffung voraus. Heute wird diesem Umstand allmählich in der „Evidenz basierenden Medizin“ (evidence based medicine) Rechnung getragen. Erfolgt die Informationsbeschaffung von den Interessenvertretern zielgerichtet, können auch öffentliche Gelder eingespart werden. Wird der Informationsfluss optimiert, kann rascher und effizienter gehandelt werden und unnützes Leid an Tier und Mensch verhindert werden. V.a. die Leute, die Entscheidungen treffen müssen, sollten von der Forschung klare, verständliche und fundierte Aussagen erhalten. Wenn dies nicht der Fall ist, können Missverständnisse und Fehlentscheidungen auftreten oder es wird gar nichts gemacht, obwohl ein Eingriff nötig wäre. Mehrere Beispiele in diesem Sinne findet man in der Geschichte der Tuberkulose, aber auch in jener der BSE. Bei BSE wurde eine Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen durchgeführt, die auch in einer breiten Diskussion in den öffentlichen Medien widerspiegelt wurden. Leider sind auch viele unsachliche Mitteilungen veröffentlicht worden, die die Ängste der menschlichen Bevölkerung verstärkten.

Einen grossen Beitrag in der Seuchenbekämpfung haben auch die Massnahmen in der „öffentlichen Gesundheit“ (public health) geleistet. Diese betreffen sowohl Mensch als auch Tier. Medizinische Grundversorgung des Menschen, sozialer Wohnungsbau, um minimale hygienische Massnahmen wie Kanalisation und Wasserversorgung zu verbreiten, haben sicher auch dazu beigetragen. Dasselbe gilt für die Tierhaltung, welche sich über die Zeit stark verändert hat. Zunehmender Tierverkehr in den letzten Jahren als Folge der Globalisierung und eine starke Tendenz zu landwirtschaftlichen Grossbetrieben mit grossen Tierzahlen könnten ein neues Risiko darstellen. Die Zukunft wird zeigen, ob die getroffenen Massnahmen in der Seuchenbekämpfung diesen neuen Herausforderungen genügen.

## 5. Literaturverzeichnis

- Abel, G. (1939). Vergleichende Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit von Tuberkelbazillen und säurefesten Saprophyten bestimmten Chemikalien (Antiformin, organischen und anorganischen Säuren) gegenüber. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **143**, 225-232.
- Abidjanov, M. S. (1965). Utilisation contre la Brucellose du vaccin de souche non agglutinogène "Nevsky-12". *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1177-1184.
- Agerholm, J. S., Willadsen, C. M., Nielsen, T. K., Giese, S. B., Holm, E., Jensen, L., Agger, J. F. (1997). Diagnostic studies of abortion in Danish dairy herds. *Zentralblatt für Veterinärmedizin A* **44**, 551-558.
- Aguzzi, A. (2000). Wie gefährlich ist der Rinderwahnsinn? Eine Risiko-Abschätzung. [http://www.bvet.admin.ch/tiergesundheit/e/ausbild\\_beratung/tierseuchen/bse/wissenschaft/aguzzi.html](http://www.bvet.admin.ch/tiergesundheit/e/ausbild_beratung/tierseuchen/bse/wissenschaft/aguzzi.html).
- Aguzzi, A. (2001). Peripheral prion pursuit. *Journal of Clinical Investigation* **108**, 661-662.
- Akova, M., Uzun, O., Akalin, H. E., Hayran, M., Unal, S., Gur, D. (1993). Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* **37**, 1831-1834.
- Alausa, O. K. (1980a). Brucellosis: socio-economic problems and control in various countries. *Tropical and Geographical Medicine* **32**, 5-11.
- Alausa, O. K. (1980b). Incidence and seasonal prevalence among an occupationally-exposed population to brucellosis. *Tropical and Geographical Medicine* **32**, 12-15.
- Albien (1948). Theorie, Praxis und Erfolge der "Zubullerfrühimpfung" gegen Abortus Bang des Rindes. *Tierärztliche Umschau* **3**, 38-44.
- Albrecht, A. (1936a). Über Brucellen und Brucellosen bei Tieren und Menschen (Ein Überblick über neuere Beobachtungen und Forschungen). *Tierärztliche Rundschau* **42**, 188-191.
- Albrecht, A. (1936b). Über Brucellen und Brucellosen bei Tieren und Menschen (Ein Überblick über neuere Beobachtungen und Forschungen). *Tierärztliche Rundschau* **42**, 362-364.
- Albrecht, A. (1936c). Über Brucellen und Brucellosen bei Tieren und Menschen (Ein Überblick über neuere Beobachtungen und Forschungen). *Tierärztliche Rundschau* **42**, 816-819.
- Albrecht, A. (1936d). Über Brucellen und Brucellosen bei Tieren und Menschen (Ein Überblick über neuere Beobachtungen und Forschungen). *Tierärztliche Rundschau* **42**, 834-836.
- Albrecht, A. (1936e). Über die Diagnose der Brucellosen bei Tieren (Ein Überblick über neuere Beobachtungen und Forschungen). *Tierärztliche Rundschau* **42**, 288-289.
- Alper, T., Cramp, W. A., Haig, D. A., Clarke, M. C. (1967). Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* **214**, 764-766.
- Alton, G. G., Maw, J., Rogerson, B. A., McPherson, G. G. (1975). The serological diagnosis of bovine brucellosis: an evaluation of the complement fixation, serum agglutination and rose bengal tests. *Australian Veterinary Journal* **51**, 57-63.
- Altwegg, M., Bohl, E. (1985). Evaluation of a rapid, reliable, and inexpensive screening test for the serological diagnosis of human brucellosis. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene [A]* **260**, 65-70.
- Amstutz, H. E. (1980). Tuberculosis. *Modern Veterinary Practice* **61**, 433-435.
- Anderson, M. L., Andrianarivo, A. G., Conrad, P. A. (2000). Neosporosis in cattle. *Animal Reproduction Science* **60-61**, 417-431.
- Anderson, M. L., Blanchard, P. C., Barr, B. C., Dubey, J. P., Hoffman, R. L., Conrad, P. A. (1991). Neospora-like protozoan infection as a major cause of abortion in California dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **198**, 241-244.



- Anderson, M. L., Reynolds, J. P., Rowe, J. D., Sverlow, K. W., Packham, A. E., Barr, B. C., Conrad, P. A. (1997). Evidence of vertical transmission of *Neospora* sp infection in dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **210**, 1169-1172.
- Anderson, R. M., Donnelly, C. A., Ferguson, N. M., Woolhouse, M. E., Watt, C. J., Udy, H. J., MaWhinney, S., Dunstan, S. P., Southwood, T. R., Wilesmith, J. W., Ryan, J. B., Hoinville, L. J., Hillerton, J. E., Austin, A. R., Wells, G. A. (1996). Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* **382**, 779-788.
- Andres, J. (1945). Durchführung und Beurteilung der intrakutanen Tuberkulinprobe im staatlichen Verfahren zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **87**, 119-136.
- Andres, J. (1950). Spezifische und nicht spezifische Reaktionen, sowie unspezifische Hautschwellungen bei der intrakutanen Tuberkulinprobe des Rindes. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **92**, 737-755.
- Andres, J. (1953). Die Bekämpfung der Rindertuberkulose in der Schweiz. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **40**, 449-457.
- Anonym 1; (Im BAR) Bestand 7270 (B), Akzession 1968/171, Behältnis 49, Zeitraum 1879-1949.
- Anonym 2; (Im BAR) Bestand 7270 (B), Akzession 1968/171, Behältnis 50, Zeitraum 1879-1949.
- Anonym (1883). Die Tuberkulosis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **25**, 186-193.
- Anonym (1890). Rezension des Artikels "Untersuchungen über das epizootische Verwerfen der Kühe" von Bassi. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **32**, 81-82.
- Anonym (1891a). Rezension des Artikels "Über den Verkauf zur menschlichen Ernährung des Fleisches tuberkulöser Thiere nach genügendem Kochen" von Morot. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **33**, 222-225.
- Anonym (1891b). Rezension vom Sammelreferat "Zum diagnostischen Werthe des Kochschen Tuberkulins hinsichtlich der Rindertuberkulose" von Strebel, M. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **33**, 116-126.
- Anonym (1891c). Sammelreferat "Die Heilungsversuche der Tuberkulosis". *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **33**, 62-73.
- Anonym (1892a). Die Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkulocidin. Vorläufige Mittheilung von Prof. Dr. E. Klebs in Zürich. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **34**, 99.
- Anonym (1892b). Rezension des Artikels "Über die frühzeitige Diagnose der Rindertuberkulose mittelst der Untersuchung der Augenflüssigkeit" von Mandereau. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **34**, 24-25.
- Anonym (1893). Rezension des Artikels "Über das epizootische Verwerfen der Kühe" von Galtier, Poncius und Ory. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **35**, 25-26.
- Anonym (1895a). Rezension des Artikels "Die englische Tuberkulose-Kommission" von Anon. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **37**, 298-300.
- Anonym (1895b). Rezension des Artikels "Die Virulenz des Fleisches tuberkulöser Rinder" von Leclainche. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **37**, 55-57.
- Anonym (1895c). Rezension des Artikels "Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Butter" von Roth. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **37**, 84-88.
- Anonym (1896). Rezension des Artikels "Verbreitung der Rindertuberkulose durch die Fäkalien" von Cadéac und Bournay. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **38**, 185.
- Anonym (1897). Rezension des Artikels "Ergebnisse der Tuberkulin-Impfungen an Rindern in Bayern" von Anon. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **39**, 276-277.
- Anonym (1898a). Aus den Verhandlungen des IV. Kongresses für das Studium der Tuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **40**, 249-253.
- Anonym (1898b). Rezension des Artikels "Die Ätiologie des seuchenhaften ("infectiösen") Verwerfens" von Bang. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **40**, 87-88.

- Anonym (1898c). Rezension des Artikels "Ein Fall von Übertragung der Tuberkulose vom Menschen auf die Kuh" von Huon. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **40**, 281.
- Anonym (1900a). Rezension des Artikels "Die Bekämpfung der Rindertuberkulose" von Nocard. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **42**, 119-121.
- Anonym (1900b). Zur Tuberkulosefrequenz bei den Schlachttieren in Preussen und Bayern. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **42**, 93-94.
- Anonym (1901a). Dr. Rob. Koch und die Tuberkulosis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **43**, 201-210.
- Anonym (1901b). Rezension des "Berichts an den Minister der Landwirtschaft über die am 10. Mai 1900 zu Pouilly-le-Fort zum Zwecke der Bestimmung der Inkubationsdauer der Tuberkulose und des Alters der tuberkulösen Läsionen unternommenen Versuche" von Nocard und Rossignol. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **43**, 68-71.
- Anonym (1901c). Über die Beurteilung der Tuberkulose in der Fleischschau. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **43**, 287-290.
- Anonym (1902a). Rezension des Artikels "Die Einimpfbarkeit der Menschentuberkulose und die Ideen von Dr. Robert Koch über diese und die animale Tuberkulose" von Arloing. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **44**, 189-191.
- Anonym (1902b). Rezension des Artikels "Vergleichungsweise Versuche über die pathogene Wirkung der vom Rinde und der vom Menschen herstammenden Tuberkelbazillen auf die Tiere, namentlich auf die Rinder" von de Jong. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **44**, 196-197.
- Anonym (1903). Rezension des Artikels "Die Immunisierung der Jungrinder gegen die Tuberkulose" von Thomassen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **45**, 170-172.
- Anonym (1907a). Rezension des Artikels "Sur un nouveau procédé de diagnostic expérimental de la tuberculose et de la morve" von Vallée. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **49**, 373-374.
- Anonym (1907b). Zur Tuberkulosebekämpfung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **49**, 193-199.
- Anonym (1914a). Die Intra-Dermo-Reaktion von Tuberkulin. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **56**, 362-366.
- Anonym (1914b). Rezension des Artikels "Beiträge zur serologischen Diagnose des infektiösen Abortus des Rindes" von Klobouk, A. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **56**, 511-512.
- Anonym (1914c). Rezension des Artikels "Diagnostik und Heilverfahren bei der Rindertuberkulose" von Ondracek, F. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **56**, 376-377.
- Anonym (1923a). Rezension des Artikels "Das seuchenhafte Verkalben und seine Bekämpfung. Wissenschaftliche Untersuchungen und praktische Erfahrungen" von Eber, A. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **65**, 571.
- Anonym (1923b). Rezension des Artikels "Die Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens mit besonderer Berücksichtigung der Impfungen" von Ehrlich. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **65**, 571-572.
- Anonym (1923c). Rezension des Artikels "Nachweis von Spirillen als Ursache des ansteckenden Verkalbens" von Gminder. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **65**, 153.
- Anonym (1927a). Merkblatt über das seuchenhafte Verkalben. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **69**, 351-355.
- Anonym (1927b). Rezension des Artikels "Was leistet die Komplementbindungsreaktion für die Ermittlung offentuberkulöser Rinder?" von Karsten. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **69**, 510-511.
- Anonym (1929). Referat "Über die Beziehungen der Bangschen Abortusbakterien zu Erkrankungen des Menschen" von Witte, J. an der 90. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Hamburg, September 1928. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **71**, 78-82.

- Anonym (1933). Siebzehnte ordentliche Dienstversammlung der Direktoren der Bakteriologischen Institute der Landwirtschaftskammern Preussens. *Berliner tierärztliche Wochenschrift* **49**, 818-819.
- Anonym (1934). Abortuskommission der Gesellschaft Schweizer. Tierärzte. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **76**, 645-647.
- Anonym (1944a). Bericht über die Tätigkeit der Abortuskommission der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte von 1937-1943. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **86**, 209-216.
- Anonym (1944b). Hauttaste für die Beurteilung der intrakutanen Tuberkulinprobe. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **86**, 346-348.
- Anonym (1947a). Gleichzeitige Schutzimpfung gegen Gasoedem-Erkrankungen des Rindes und gegen Abortus Bang mittels Vakzine Buck 19. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **89**, 143-149.
- Anonym (1947b). Tuberkulosebekämpfung. *Tierärztliche Umschau* **2**, 28-29.
- Anonym (1950). Diseases of cattle. *British Veterinary Journal* **106**, 1-2.
- Anonym (1952a). Milk Plate Test for Brucellosis. *Veterinary Medicine* **47**, 77.
- Anonym (1952b). Undulant Fever Victim Wins Judgment in Court. *Veterinary Medicine* **47**, 71.
- Anonym (1955). Irrtum und Wahrheit in der Tbc-Bekämpfung. Bemerkungen zu einem gleichnamigen Artikel von Dr. Rieckenberg. *Tierärztliche Umschau* **10**, 24-25.
- Anonym (1965). Conference of specialists of the member-countries of the O.I.E. on animal brucellosis and bovine tuberculosis. Moscow (USSR). 28 June--2 July 1965. Resolutions. Point I. Animal brucellosis. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1289-1294.
- Anonym (1969). Eradication program for bovine brucellosis and tuberculosis. *Australian Veterinary Journal* **45**, 546.
- Anonym (1970). National tuberculosis and brucellosis eradication campaign. *Australian Veterinary Journal* **46**, 29-30.
- Anonym (1975a). Editorial: Brucellosis and the veterinary surgeon. *Veterinary Record* **97**, 439-440.
- Anonym (1975b). Editorial: Brucellosis: time ripe for a speed-up? *Veterinary Record* **96**, 391-392.
- Anonym (1977). The use of bovine PPD tuberculin in the single caudal fold test to detect tuberculosis in beef cattle. *Australian Veterinary Journal* **53**, 451-452.
- Anonym (1980). Standardised Rose Bengal test for bovine brucellosis. *Australian Veterinary Journal* **56**, 555.
- Anonym (1990). BSE case found on the Continent. *Veterinary Record* **127**, 462.
- Anonym (1996). BSE research results suggest 'enhanced risk' of maternal transmission. *Veterinary Record* **139**, 126-127.
- Anonym (1997a). Brucellosis. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact173.html>.
- Anonym (1997b). Brucellosis, enzootic bovine leukosis, infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis and bovine tuberculosis surveillance in Switzerland - Results of the 1997 national survey. [http://www.bvet.admin.ch/0\\_navigation-d/0\\_index-intern.html](http://www.bvet.admin.ch/0_navigation-d/0_index-intern.html).
- Anonym (1997c). BSE: SEAC statement on maternal transmission. *Veterinary Record* **140**, 438.
- Anonym (1999). Zoonose-Bericht 1999. Bundesamt für Veterinärwesen.
- Anonym (2000). Tuberkulose in der Schweiz: 1995 bis 1998. *Bulletin BAG*, 8-12.
- Anonym (2001). Tierseuchenverordnung (TSV).
- Anonym (2002a). Brucellose. Bundesamt für Veterinärwesen.
- Anonym (2002b). Tuberkulose in der Schweiz: 1999 bis 2000. *Bulletin BAG*, 168-174.
- Anonym (2003). Brucellosis - Calendar Year. Bundesamt für Gesundheit.

- Ariza, J., Gudiol, F., Pallares, R., Rufi, G., Fernandez-Viladrich, P. (1985). Comparative trial of co-trimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. *Journal of Infectious Diseases* **152**, 1358-1359.
- Asante, E. A., Linehan, J. M., Desbruslais, M., Joiner, S., Gowland, I., Wood, A. L., Welch, J., Hill, A. F., Lloyd, S. E., Wadsworth, J. D., Collinge, J. (2002). BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein. *Embo Journal* **21**, 6358-6366.
- Atkinson, R., Harper, P. A., Ryce, C., Morrison, D. A., Ellis, J. T. (1999). Comparison of the biological characteristics of two isolates of *Neospora caninum*. *Parasitology* **118**, 363-370.
- Baer, H. (1929). Immunisierungsversuche gegen die Rindertuberkulose mit Friedmann und B.C.G. im Kanton Zürich. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **71**, 391-398.
- Barber, J. S., Holmdahl, O. J., Owen, M. R., Guy, F., Uggla, A., Trees, A. J. (1995). Characterization of the first European isolate of *Neospora caninum* (Dubey, Carpenter, Speer, Topper and Uggla). *Parasitology* **111**, 563-568.
- Barling, K. S., Lunt, D. K., Graham, S. L., Choromanski, L. J. (2003). Evaluation of an inactivated *Neospora caninum* vaccine in beef feedlot steers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **222**, 624-627.
- Barling, K. S., Sherman, M., Peterson, M. J., Thompson, J. A., McNeill, J. W., Craig, T. M., Adams, L. G. (2000). Spatial associations among density of cattle, abundance of wild canids, and seroprevalence to *Neospora caninum* in a population of beef calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **217**, 1361-1365.
- Barlow, R. M., Middleton, D. J. (1990). Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Veterinary Record* **126**, 111-112.
- Barr, B. C., Anderson, M. L., Blanchard, P. C., Daft, B. M., Kinde, H., Conrad, P. A. (1990). Bovine fetal encephalitis and myocarditis associated with protozoal infections. *Veterinary Pathology* **27**, 354-361.
- Barr, B. C., Anderson, M. L., Dubey, J. P., Conrad, P. A. (1991). *Neospora*-like protozoal infections associated with bovine abortions. *Veterinary Pathology* **28**, 110-116.
- Barr, B. C., Anderson, M. L., Sverlow, K. W., Conrad, P. A. (1995). Diagnosis of bovine fetal *Neospora* infection with an indirect fluorescent antibody test. *Veterinary Record* **137**, 611-613.
- Barr, B. C., Conrad, P. A., Breitmeyer, R., Sverlow, K., Anderson, M. L., Reynolds, J., Chauvet, A. E., Dubey, J. P., Ardans, A. A. (1993). Congenital *Neospora* infection in calves born from cows that had previously aborted *Neospora*-infected fetuses: four cases (1990-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **202**, 113-117.
- Barr, B. C., Rowe, J. D., Sverlow, K. W., BonDurant, R. H., Ardans, A. A., Oliver, M. N., Conrad, P. A. (1994). Experimental reproduction of bovine fetal *Neospora* infection and death with a bovine *Neospora* isolate. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **6**, 207-215.
- Bartels, C. J., Wouda, W., Schukken, Y. H. (1999). Risk factors for *Neospora caninum*-associated abortion storms in dairy herds in The Netherlands (1995 to 1997). *Theriogenology* **52**, 247-257.
- Bassett, H., Sheridan, C. (1989). Case of BSE in the Irish Republic. *Veterinary Record* **124**, 151.
- Basso, W., Venturini, L., Venturini, M. C., Hill, D. E., Kwok, O. C., Shen, S. K., Dubey, J. P. (2001). First isolation of *Neospora caninum* from the feces of a naturally infected dog. *Journal of Parasitology* **87**, 612-618.
- Baszler, T. V., Knowles, D. P., Dubey, J. P., Gay, J. M., Mathison, B. A., McElwain, T. F. (1996). Serological diagnosis of bovine neosporosis by *Neospora caninum* monoclonal antibody-based competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Microbiology* **34**, 1423-1428.

- Bateman, D., Hilton, D., Love, S., Zeidler, M., Beck, J., Collinge, J. (1995). Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18-year-old in the UK. *Lancet* **346**, 1155-1156.
- Battelli, C. (1959). Inchiesta sulla diffusione della brucellosi tra i veterinari di alcune provincie meridionali. *Veterinaria italiana* **10**, 799-816.
- Bauch, M. (1953). Das Burow-Verfahren, ein Stück Geschichte der wissenschaftlichen und praktischen Veterinärmedizin. *Tierärztliche Umschau* **8**, 84-88.
- Baum, M., Zamir, O., Bergman-Rios, R., Katz, E., Beider, Z., Cohen, A., Banai, M. (1995). Comparative evaluation of microagglutination test and serum agglutination test as supplementary diagnostic methods for brucellosis. *Journal of Clinical Microbiology* **33**, 2166-2170.
- Baumgartner, H. (1955). Die Zuverlässigkeit der mikroskopischen Milchsediment-Untersuchung für den Nachweis der Eutertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **97**, 492-503.
- Beck, G. (1953). Der Stiebel-Eletron-Elektro-Milchentkeimer, ein wertvolles Gerät für die Tuberkulosebekämpfung. *Tierärztliche Umschau* **8**, 25-26.
- Beglinger, F. (1950). Untersuchungen über den Ablauf der Agglutination und den Einfluss agglutinierender Seren auf frisch isolierte Brucellen. Dissertation an der Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Zürich.
- Beller, K. (1949). Leistungsfähigkeit und Bedeutung von Kultur- und Tierversuch für die Typenbestimmung bei Tuberkulose. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **154**, 21-26.
- Beller, K., Langenscheidt, E. (1954). Der Wandel unserer Auffassung der Pathogenese der Tuberkulose. *Tierärztliche Umschau* **9**, 126-129.
- Bercovich, Z. (2000). The use of skin delayed-type hypersensitivity as an adjunct test to diagnose brucellosis in cattle: a review. *Veterinary Quarterly* **22**, 123-130.
- Bercovich, Z., Haagsma, J., ter Laak, E. A. (1990). Use of delayed-type hypersensitivity test to diagnose brucellosis in calves born to infected dams. *Veterinary Quarterly* **12**, 231-237.
- Bercovich, Z., ter Laak, E. A. (1990). An evaluation of the delayed-type hypersensitivity test for diagnosing brucellosis in individual cattle: a field study. *Veterinary Microbiology* **22**, 241-248.
- Bernheim, R. (2000). Britischer Bericht über den Rinderwahnsinn. <http://www.nzz.ch/dossiers/2001/bse/>.
- Bernues, A., Manrique, E., Maza, M. T. (1997). Economic evaluation of bovine brucellosis and tuberculosis eradication programmes in a mountain area of Spain. *Preventive Veterinary Medicine* **30**, 137-149.
- Birch, R. R., Gilman, H. L., Stone, W. S. (1941). Calfhooed vaccination against Bang's Disease. *Cornell Veterinarian* **31**, 170-182.
- Birch, R. R., Gilman, H. L., Stone, W. S. (1945). The immunity created by vaccination of calves with brucella abortus strain 19. *Cornell Veterinarian* **35**, 110-122.
- Bisping, W. (1998). Zur Geschichte der Bekämpfung der Rindertuberkulose - Beiträge aus dem Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Tierärztlichen Hochschule Hannover. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* **111**, 362-367.
- Bjerkas, I., Mohn, S. P., Presthus, J. (1984). Unidentified cyst-forming sporozoan causing encephalomyelitis and myositis in dogs. *Zeitschrift für Parasitenkunde* **70**, 271-274.
- Black, B. A. (1975). Letter: Brucellosis control versus eradication. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **167**, 185-186.
- Blake, G., E., Manthei, C. A., Goode, E. R. (1952). A milk plate test for the detection of brucellosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **120**, 1-6.
- Blancou, J. (2003). *History of the surveillance and control of transmissible animal diseases*. OIE, Paris, France.
- Blum (1928a). Rezension des Artikels "Ausführung der Tuberkuloseschutzimpfung der Rinder" von Selter. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **70**, 205-206.

- Blum (1928b). Rezension des Artikels "Die Bekämpfung der Rindertuberkulose im Ausland und Nutzenanwendung für die einheimische Seuchentilgung" von Rautmann. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **70**, 204-205.
- Blum (1931). Rezension des Artikels "Beitrag zur Anwendung des Anaesotuberkulin (A.E.T.) in der Diagnostik der Rindertuberkulose" von Baboni. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **73**, 398.
- Blum (1933). Rezension des Artikels "Beitrag zur Feststellung der Rindertuberkulose durch die Augenprobe" von Klimmer, M. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **75**, 199.
- Boiko, A. A. (1965). The practice of brucellosis eradication. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1191-1203.
- Boothby, C. B. (1988). Bovine spongiform encephalopathy: possible toxicity link? *Veterinary Record* **122**, 95.
- Botteron, C. (2002). Diagnose der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien bei Tieren. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **144**, 639-644.
- Bradley, R. (1991). Bovine spongiform encephalopathy (BSE): the current situation and research. *European Journal of Epidemiology* **7**, 532-544.
- Braun, U. (1998). *BSE und andere spongiforme Enzephalopathien*. Parey Buchverlag, Berlin.
- Braun, U., Amrein, E., Estermann, U., Egli, J., Schweizer, T., Lutz, H., Ehrensperger, F., Vandevelde, M., Kihm, U. (1998a). Untersuchungen an 182 Nachkommen von an boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) erkrankten Kühen in der Schweiz. Teil 1: Klinische Befunde. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **140**, 240-249.
- Braun, U., Kihm, U., Pusterla, N., Schonmann, M. (1997). Klinischer Untersuchungsgang bei Verdacht auf bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **139**, 35-41.
- Braun, U., Schicker, E., Hörnlimann, B. (1998b). Diagnostic reliability of clinical signs in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **143**, 101-105.
- Brill, J. (1956). Zur Frage des Standards und Einheiten der gereinigten Tuberkuline. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **11**, 337-340.
- Britton, T. C., al-Sarraj, S., Shaw, C., Campbell, T., Collinge, J. (1995). Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet* **346**, 1155.
- Brown, P. (2000). BSE and transmission through blood. *Lancet* **356**, 955-956.
- Buck, J. M. (1930). Studies of vaccination during calfhood to prevent bovine infectious abortion. *Journal of Agricultural Research* **41**, 667.
- Buddle, B. M., Keen, D., Thomson, A., Jowett, G., McCarthy, A. R., Heslop, J., De Lisle, G. W., Stanford, J. L., Aldwell, F. E. (1995). Protection of cattle from bovine tuberculosis by vaccination with BCG by the respiratory or subcutaneous route, but not by vaccination with killed *Mycobacterium vaccae*. *Research in Veterinary Science* **59**, 10-16.
- Bühlmann, X. (1956). Die Brauchbarkeit von Intrakutanproben für die Diagnose der Rinderbrucellose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **98**, 559-564.
- Burgisser, H. (1954). Recherche du bacille de Bang dans le lait sur milieu "W". *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **96**, 521-523.
- Bürki, F. (1923). Beitrag zur Vaginitis follicularis infectiosa und Abortus enzooticus. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **65**, 529-558.
- Buss, W. (1949). Nachweis von Tuberkelbakterien in der Milch mittels Alkohol-Probe (AP). *Tierärztliche Umschau* **4**, 268-270.
- Buss, W. (1952). Serodiagnostische Untersuchungen mit Hilfe der Meinicke-Extrakte in der Veterinärmedizin. *Tierärztliche Umschau* **7**, 86-87.
- Butler, D. (2002). Prion data suggest BSE link to sporadic CJD. *Nature* **420**, 450.
- Buxton, D., Caldow, G. L., Maley, S. W., Marks, J., Innes, E. A. (1997a). Neosporosis and bovine abortion in Scotland. *Veterinary Record* **141**, 649-651.

- Buxton, D., Maley, S. W., Thomson, K. M., Trees, A. J., Innes, E. A. (1997b). Experimental infection of non-pregnant and pregnant sheep with *Neospora caninum*. *Journal of Comparative Pathology* **117**, 1-16.
- Buxton, D., Maley, S. W., Wright, S., Thomson, K. M., Rae, A. G., Innes, E. A. (1998). The pathogenesis of experimental neosporosis in pregnant sheep. *Journal of Comparative Pathology* **118**, 267-279.
- Cachin, M., Vandeveld, M., Zurbriggen, A. (1991). Ein Fall von spongiformer Enzephalopathie ("Rinderwahnsinn") bei einer Kuh in der Schweiz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **133**, 53-57.
- Caffrey, J. P. (1994). Status of bovine tuberculosis eradication programmes in Europe. *Veterinary Microbiology* **40**, 1-4.
- Calzolari, L., Lysek, D. A., Guntert, P., von Schroetter, C., Riek, R., Zahn, R., Wuthrich, K. (2000). NMR structures of three single-residue variants of the human prion protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **97**, 8340-8345.
- Campbell, R. S. (2001). Neosporosis of cattle. *Veterinary Record* **148**, 188.
- Capasso, L. (2002). Bacteria in two-millennia-old cheese, and related epizoonoses in roman populations. *Journal of Infection* **45**, 122-127.
- Cargill, C., Lee, K., Clarke, I. (1985). Use of an enzyme-linked immunosorbent assay in a bovine brucellosis eradication program. *Australian Veterinary Journal* **62**, 49-52.
- Carlson, G. A., Kingsbury, D. T., Goodman, P. A., Coleman, S., Marshall, S. T., DeArmond, S., Westaway, D., Prusiner, S. B. (1986). Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell* **46**, 503-511.
- Carriere, J., Wallace, R., Diena, B. B. (1973). An appraisal of the bentonite flocculation test in the detection of bovine tuberculosis. *Canadian Journal of Comparative Medicine* **37**, 421-423.
- Casparius (1923). Das Friedmannsche Schutz-und Heilmittel bei der Bekämpfung der Rinder- und Geflügeltuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **65**, 406-408.
- Chand, P., Sadana, J. R., Batra, H. V. (1990). Comparison of a dot-ELISA and a plate-ELISA for bovine brucellosis diagnosis. *Veterinary Record* **127**, 169-170.
- Chapman, J. (1999). Bovine tuberculosis. *Veterinary Record* **144**, 595-596.
- Chazot, G., Broussolle, E., Lapras, C., Blattler, T., Aguzzi, A., Kopp, N. (1996). New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* **347**, 1181.
- Chi, J., VanLeeuwen, J. A., Weersink, A., Keefe, G. P. (2002a). Direct production losses and treatment costs from bovine viral diarrhoea virus, bovine leukosis virus, *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis, and *Neospora caninum*. *Preventive Veterinary Medicine* **55**, 137-153.
- Chi, J., VanLeeuwen, J. A., Weersink, A., Keefe, G. P. (2002b). Management factors related to seroprevalences to bovine viral diarrhoea virus, bovine-leukosis virus, *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis, and *Neospora caninum* in dairy herds in the Canadian Maritimes. *Preventive Veterinary Medicine* **55**, 57-68.
- Choromanski, L. J., Shibley, G., Simonson, R. (1998). Antigenicity and safety of experimental formulations of killed *Neospora* vaccine. In XX World Buiatrics Congress, Vol. 2, pp. 755-757, Sydney.
- Claxton, P. D., Eamens, G. J., Mylrea, P. J. (1979). Laboratory diagnosis of bovine tuberculosis. *Australian Veterinary Journal* **55**, 514-520.
- Colmenero, J. D., Fernandez-Gallardo, L. C., Agundez, J. A., Seden, J., Benitez, J., Valverde, E. (1994). Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **38**, 2798-2802.
- Conrad, P. A., Barr, B. C., Sverlow, K. W., Anderson, M., Daft, B., Kinde, H., Dubey, J. P., Munson, L., Ardans, A. (1993). In vitro isolation and characterization of a *Neospora* sp. from aborted bovine foetuses. *Parasitology* **106**, 239-249.

- Conraths, F. J., Schares, G. (1999). Diagnostik und Epidemiologie Neospora-caninum-assoziierten Aborte beim Rind. *Tierärztliche Praxis, Ausgabe Grosstiere Nutztiere* **27**, 145-153.
- Corner, A. H., Mitchell, D., Meads, E. B., Taylor, P. A. (1963). Dalmeny disease. An infection of cattle presumed to be caused by an unidentified Protozoon. *Canadian Veterinary Journal* **4**, 252-264.
- Cousins, D., Williams, S., Liebana, E., Aranaz, A., Bunschoten, A., Van Embden, J., Ellis, T. (1998). Evaluation of four DNA typing techniques in epidemiological investigations of bovine tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology* **36**, 168-178.
- Cranwell, M. P. (1988). Letters, Bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **122**, 190.
- Crawford, A. B. (1944). Experiences in the control of contagious abortion of cattle in the United States. *Veterinary Journal* **100**, 200-209.
- Curnow, R. N., Hau, C. M. (1996). The incidence of bovine spongiform encephalopathy in the progeny of affected sires and dams. *Veterinary Record* **138**, 407-408.
- Cyranoski, D. (2001). Japan's first BSE case fuels fears elsewhere. *Nature* **413**, 337.
- David, H. (1934). Zur Diagnose des Bangschen Rinderabortus mittels Schnellagglutinationsverfahren. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **21**, 193-201.
- David, H. (1936a). Zur Erkennung und Bekämpfung der Bangkrankheit der Rinder. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **23**, 65-72.
- David, H. (1936b). Zur Erkennung und Bekämpfung der Bangkrankheit der Rinder. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **23**, 97-104.
- Davies, G. (1971). The Rose Bengal test. *Veterinary Record* **88**, 447-449.
- de Kantor, I. N., Lopez, B., Torres, P., Nader, A., Garcia, V. (1993). Preliminary evaluation of a simple method for detection of bovine tuberculosis: the glutaraldehyde test. *Zentralblatt für Veterinärmedizin B* **40**, 27-30.
- De Meerschman, F., Speybroeck, N., Berkvens, D., Rettignera, C., Focant, C., Leclipteux, T., Cassart, D., Losson, B. (2002). Fetal infection with Neospora caninum in dairy and beef cattle in Belgium. *Theriogenology* **58**, 933-945.
- Dealler, S. F., Lacey, R. W. (1994). Suspected vertical transmission of BSE. *Veterinary Record* **134**, 151.
- Decurtins (1928). Rezension des Artikels "Bekämpfung des infektiösen Abortus des Rindes durch einmalige Verimpfung von lebenden Kulturen auch bei trächtigen Kühen" von Köster, P. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **70**, 501-505.
- Dedié, K. (1993). *Bakterielle Zoonosen bei Tier und Mensch: Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Diagnostik und Bekämpfung*. Enke, Stuttgart.
- Denny, G. O., Hueston, W. D. (1997). Epidemiology of bovine spongiform encephalopathy in Northern Ireland 1988 to 1995. *Veterinary Record* **140**, 302-306.
- Denny, G. O., Wilesmith, J. W., Clements, R. A., Hueston, W. D. (1992). Bovine spongiform encephalopathy in Northern Ireland: epidemiological observations 1988-1990. *Veterinary Record* **130**, 113-116.
- Detwiler, L. A., Rubenstein, R. (2000). Bovine spongiform encephalopathy: an overview. *Asaio Journal* **46**, S73-79.
- Diernhofer, K. (1935). Abortus-Frischblut Schnellagglutination und Weidewirtschaft. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **22**, 396-397.
- Diernhofer, K. (1936). Eine Ballungsreaktion zum Nachweis banginfizierter Rinder. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **23**, 657-662.
- Diernhofer, K. (1947). Schnellagglutination oder Röhrenmethode? *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **34**, 305-313.
- Diernhofer, K. (1956). Eine neue allergische Hautprobe bei der Brucellose. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **43**, 193-199.



- Diringer, H. (2001). Transmissible spongiform encephalopathies: the viral concept and an application. *Contributions to Microbiology* **7**, 1-6.
- Dobberstein, J. (1956). Die Tuberkulose bei Nutz- und Zuchtrindern vom Standpunkt der gerichtlichen Tierheilkunde. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **11**, 321-324.
- Doherr, M. (1999). Targeted surveillance for bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Veterinary Record* **145**, 672.
- Doherr, M. G., Heim, D., Fatzer, R., Cohen, C. H., Vandeveld, M., Zurbriggen, A. (2001). Targeted screening of high-risk cattle populations for BSE to augment mandatory reporting of clinical suspects. *Preventive Veterinary Medicine* **51**, 3-16.
- Doherr, M. G., Heim, D., Vandeveld, M., Fatzer, R. (1999). Modelling the expected numbers of preclinical and clinical cases of bovine spongiform encephalopathy in Switzerland. *Veterinary Record* **145**, 155-160.
- Doherr, M. G., Hett, A. R., Cohen, C. H., Fatzer, R., Rufenacht, J., Zurbriggen, A., Heim, D. (2002a). Trends in prevalence of BSE in Switzerland based on fallen stock and slaughter surveillance. *Veterinary Record* **150**, 347-348.
- Doherr, M. G., Hett, A. R., Rufenacht, J., Zurbriggen, A., Heim, D. (2002b). Geographical clustering of cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) born in Switzerland after the feed ban. *Veterinary Record* **151**, 467-472.
- Dolan, L. A. (1980). Latent carriers of brucellosis. *Veterinary Record* **106**, 241-243.
- Dolder, E. (1936). Ein zuverlässiges und rasch wirkendes Heilmittel bei der Bangschen Krankheit des Menschen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **78**, 424-427.
- Donnelly, C. A., Ferguson, N. M., Ghani, A. C., Woolhouse, M. E., Watt, C. J., Anderson, R. M. (1997). The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. I. Epidemiological processes, demography of cattle and approaches to control by culling. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. **352**, 781-801.
- Driesch, A. v. d., Peters, J. (2003). *Geschichte der Tiermedizin: 5000 Jahre Tierheilkunde*. Schattauer, Stuttgart.
- Dubey, J. P. (1989). Congenital neosporosis in a calf. *Veterinary Record* **125**, 486.
- Dubey, J. P. (1990). Neospora caninum: A look at a new Toxoplasma-like parasite of dogs and other animals. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* **12**, 653-663.
- Dubey, J. P. (1992). A review of Neospora caninum and Neospora-like infections in animals. *Journal of Protozoology Research* **2**, 40-52.
- Dubey, J. P. (1999a). Neosporosis in cattle: biology and economic impact. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **214**, 1160-1163.
- Dubey, J. P. (1999b). Neosporosis-the first decade of research. *International Journal for Parasitology* **29**, 1485-1488.
- Dubey, J. P. (1999c). Recent advances in Neospora and neosporosis. *Veterinary Parasitology* **84**, 349-367.
- Dubey, J. P., Carpenter, J. L., Speer, C. A., Topper, M. J., Uggla, A. (1988a). Newly recognized fatal protozoan disease of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **192**, 1269-1285.
- Dubey, J. P., Hattel, A. L., Lindsay, D. S., Topper, M. J. (1988b). Neonatal Neospora caninum infection in dogs: isolation of the causative agent and experimental transmission. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **193**, 1259-1263.
- Dubey, J. P., Janovitz, E. B., Skowronek, A. J. (1992a). Clinical neosporosis in a 4-week-old Hereford calf. *Veterinary Parasitology* **43**, 137-141.

- Dubey, J. P., Jenkins, M. C., Adams, D. S., McAllister, M. M., Anderson-Sprecher, R., Baszler, T. V., Kwok, O. C., Lally, N. C., Bjorkman, C., Uggla, A. (1997). Antibody responses of cows during an outbreak of neosporosis evaluated by indirect fluorescent antibody test and different enzyme-linked immunosorbent assays. *Journal of Parasitology* **83**, 1063-1069.
- Dubey, J. P., Koestner, A., Piper, R. C. (1990a). Repeated transplacental transmission of *Neospora caninum* in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **197**, 857-860.
- Dubey, J. P., Leathers, C. W., Lindsay, D. S. (1989). *Neospora caninum*-like protozoon associated with fatal myelitis in newborn calves. *Journal of Parasitology* **75**, 146-148.
- Dubey, J. P., Lindsay, D. S. (1990). Neosporosis in dogs. *Veterinary Parasitology* **36**, 147-151.
- Dubey, J. P., Lindsay, D. S., Anderson, M. L., Davis, S. W., Shen, S. K. (1992b). Induced transplacental transmission of *Neospora caninum* in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **201**, 709-713.
- Dubey, J. P., Lindsay, D. S. (1993). Neosporosis. *Parasitology Today* **9**, 452-458.
- Dubey, J. P., Miller, S., Lindsay, D. S., Topper, M. J. (1990b). *Neospora caninum*-associated myocarditis and encephalitis in an aborted calf. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **2**, 66-69.
- Dubey, J. P., Morales, J. A., Villalobos, P., Lindsay, D. S., Blagburn, B. L., Topper, M. J. (1996). Neosporosis-associated abortion in a dairy goat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **208**, 263-265.
- Eddy, R. G. (1990). Is BSE a new disease? *Veterinary Record* **126**, 537.
- Eddy, R. G. (1995). Origin of BSE. *Veterinary Record* **137**, 648.
- Ellis, J., Luton, K., Baverstock, P. R., Brindley, P. J., Nimmo, K. A., Johnson, A. M. (1994). The phylogeny of *Neospora caninum*. *Molecular and Biochemical Parasitology* **64**, 303-311.
- Erismann (1927). Rezension des Artikels "Ein Fall von Bangscher Abortusinfektion beim Bullen" von Ehrlich. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **69**, 176-177.
- Fatzer, R., Ehrensperger, F., Heim, D., Schmidt, J., Schmitt, A., Braun, U., Vandevelde, M. (1998). Untersuchungen an 182 Nachkommen von an boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) erkrankten Kühen in der Schweiz. Teil 2: Epidemiologische und pathologische Befunde. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **140**, 250-254.
- Fatzer, R., Graber, H. U., Meyer, R. K., Cardozo, C., Vandevelde, M., Zurbriggen, A. (1996). Neuronal degeneration in brain stem nuclei in bovine spongiform encephalopathy. *Zentralblatt für Veterinärmedizin A* **43**, 23-29.
- Fatzer, R., Vandevelde, M. (1998). Transmissiblen spongiformen Enzephalopathien bei Tieren. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **148**, 78-85.
- Faulkner, L. C. (1968). *Abortion diseases of livestock*. Charles C Thomas, Springfield - Illinois.
- Feils, G. (1954). Ein Beitrag zur serologischen Diagnose der Rindertuberkulose. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* **1**, 828-842.
- Felleisen, R., Muller, N., Yamage, M., Gottstein, B. (1996). Diagnostische PCR in der Veterinärparasitologie: Tritrichomonose, Neosporose/Toxoplasmose, Echinokokkose/Zystizerkose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **138**, 144-151.
- Field, E. J. (1966). Transmission experiments with multiple sclerosis: an interim report. *British Medical Journal* **2**, 564-565.
- Fiore, B. (1967). La prophylaxie de la brucellose bovine. Le projet actuel: Critiques d'un praticien. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* **40**, 131-137.
- Fischer, I., Furrer, K., Audigé, L., Fritsche, A., Giger, T., Gottstein, B., Sager, H. (2003). Von der Bedeutung der bovinen Neosporose beim Abortgeschehen in der Schweiz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **145**, 114-123.

- Fischer, M. B., Roeckl, C., Parizek, P., Schwarz, H. P., Aguzzi, A. (2000). Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* **408**, 479-483.
- Fleischhauer, G. (1937). Die Abortus-Bang-Ringprobe (ABR) zur Feststellung von Bangverdächtigen Vollmilchproben. *Berliner tierärztliche Wochenschrift* **53**, 527.
- Flückiger, G. (1927). Über das Wesen der Tuberkulinreaktion. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **69**, 183-198.
- Flückiger, G. (1931). Über die kulturelle Differenzierung der Tuberkelbazillen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **73**, 364-371.
- Flückiger, G. (1933). Die bisherigen Vorarbeiten zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **75**, 223-240.
- Flückiger, G. (1935). Die Bekämpfung des Rinderabortus Bang und des gelben Galtes der Milchkühe in der Schweiz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **77**, 533-562.
- Flückiger, G. (1942). Änderungen in der staatlichen Bekämpfung des gelben Galtes der Milchkühe, des Abortus Bang und der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **84**, 89-99.
- Flückiger, G. (1943). Ausserordentliche Massnahmen zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **85**, 141-151.
- Flückiger, G. (1944). Über die Verwertung von sogenannten Reagenten bei der staatlichen Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **86**, 289-297.
- Flückiger, G. (1945). Neuzeitliches über die staatliche Bekämpfung des Rinderabortus Bang. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **87**, 181-188.
- Flückiger, G. (1949). Zur Tilgung der Rindertuberkulose. *Tierärztliche Umschau* **4**, 1-8.
- Flückiger, G. (1950). Die Bekämpfung der Rindertuberkulose in der Schweiz. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **5**, 72-74.
- Flückiger, G. (1951a). Botschaft des Bundesrates an die Bundesversammlung zum Entwurf eines Bundesgesetzes über die Bekämpfung der Rindertuberkulose (vom 26. Sept. 1949). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **93**, 208-218.
- Flückiger, G. (1951b). Internationale Standardisierung der Diagnose auf Rinderabortus Bang. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **93**, 286-287.
- Flückiger, G. (1952). Über die Bekämpfung der Rindertuberkulose in Europa und die Frage der Schutzimpfung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **94**, 365-373.
- Flückiger, G. (1955a). Der Kampf gegen den Rinderabortus Bang im Lichte neuzeitlicher Betrachtung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **97**, 283-294.
- Flückiger, G. (1955b). Die Bekämpfung der Rindertuberkulose in der Schweiz; staatlicher Aufwand, Schadenrückgang, Ertragssteigerung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **97**, 217-222.
- Flückiger, G. (1955c). Die Bekämpfung der Rindertuberkulose in der Schweiz; staatlicher Aufwand, Schadenrückgang, Ertragssteigerung. *Tierärztliche Umschau* **10**, 200-202.
- Flückiger, G. (1956). Erweiterung und Intensivierung der Bekämpfung des Rinderabortus Bang. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **98**, 565-569.
- Foster, J. D., Hope, J., Fraser, H. (1993). Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Veterinary Record* **133**, 339-341.
- Francis, J. (1972). Route of infection in tuberculosis. *Australian Veterinary Journal* **48**, 578.
- Francis, J., Choi, C. L., Frost, A. J. (1973). The diagnosis of tuberculosis in cattle with special reference to bovine PPD tuberculin. *Australian Veterinary Journal* **49**, 246-251.
- Frei, W. (1912). Rezension des Artikels "Über den Wert einiger neuer Diagnosemittel beim infektiösen Abortus" von Belfanti, S. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **54**, 493-494.
- Frei, W. (1913). Rezension des Artikels "Über die sogenannten Typen des Tuberkelbazillus" von Malm, O. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **55**, 297-299.

- Frei, W. (1914a). Rezension des Artikels "Schützt die subkutane Einspritzung von Antiphymatol (Klimmer) Rinder gegen künstliche oder natürliche Infektion mit Rindertuberkelbazillen?" von Eber, A. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **56**, 39-40.
- Frei, W. (1914b). Rezension des Artikels "Tuberkuloseschutzimpfungsversuche mit Antiphymatol" von Krautstrunk, T. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **56**, 100.
- Frei, W. (1915a). Rezension des Artikels "Beitrag zur Kenntnis der Tuberkulinaugenprobe für Diagnostizierung der Tuberkulose beim Rind" von Bergmann, A. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **57**, 608-609.
- Frei, W. (1915b). Rezension des Artikels "Wie bewährt sich die Tuberkuloseschutz- und Heilimpfung der Rinder nach Prof. Dr. Heymans-Gent in der Praxis?" von Eber, A. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **57**, 668-669.
- Frei, W. (1925). Rezension des Artikels "Eindringen von Abortusbazillen in die Gewebe des Kalbes nach der Aufnahme infizierter Milch" von Carpenter, C. M. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **67**, 326-328.
- Frei, W. (1931). Bericht der Abortuskommission der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte an das Eidg. Veterinäramt in Bern. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **73**, 529-536.
- Frei, W. (1933). Rezension des Artikels "Epizootischer Abortus und Undulantfieber" von Henricsson, E. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **75**, 81-86.
- Frei, W. (1936). Die neue Richtung in der Bekämpfung des Bangschen Abortus. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **78**, 291-296.
- Fromm, G. (1950). Positive intrakutane Tuberkulinreaktionen und unspezifische Hautschwellungen beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **92**, 695-705.
- Gaggermeier, G., Graf, R. (1956). Ursachen der Reinfektion in tuberkulosefreien Beständen. *Tierärztliche Umschau* **11**, 241-243.
- Gaier, R. (1948). Das Friedmannsche Tuberkulose-Heilmittel in der Veterinärmedizin; Betrachtungen zu Dr. med. W. Kröners "Tuberkulosestragödie". *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **35**, 33-37.
- Garin, B., Trap, D., Gaumont, R. (1985). Assessment of the EDTA seroagglutination test for the diagnosis of bovine brucellosis. *Veterinary Record* **117**, 444-445.
- Gaumont, R. (1965). Sur le manque de signification des réactions d'agglutination de titre peu élevé en matière de Brucellose. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1047-1054.
- Gerber, L. (1935). Beitrag zur Bang-Schnellagglutination der Milch. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **22**, 531-537.
- Gibbons, R. A., Hunter, G. D. (1967). Nature of the scrapie agent. *Nature* **215**, 1041-1043.
- Gilch, S., Winklhofer, K. F., Groschup, M. H., Nunziante, M., Lucassen, R., Spielhauer, C., Muranyi, W., Riesner, D., Tatzelt, J., Schatzl, H. M. (2001). Intracellular re-routing of prion protein prevents propagation of PrP(Sc) and delays onset of prion disease. *Embo Journal* **20**, 3957-3966.
- Giovanoli, G. (1899). Rezension des Artikels "Angeborene Tuberkulosis bei zwei Kälbern" von Malagordi, R. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **41**, 126.
- Giovanoli, G. (1902). Der ansteckende Scheidenkatarrh der Kühe. Ursache des seuchenhaften Verkalbens. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **44**, 124-133.
- Giovanoli, G. (1912). Rezension des Artikels "Seuchenhaftes Verwerfen und ansteckender Scheidenkatarrh" von Stazzi, P. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **54**, 343-344.
- Giovanoli, G. (1922). Die Tuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **64**, 323-334.
- Glatzel, M., Heppner, F. L., Albers, K. M., Aguzzi, A. (2001). Sympathetic innervation of lymphoreticular organs is rate limiting for prion neuroinvasion. *Neuron* **31**, 25-34.
- Godglück, G. (1952). Die pathologisch-anatomischen und -histologischen Veränderungen bei mit Brucellosebakterien (Abortus Bang, Suis, Melitensis) infizierten Meerschweinchen und ihre diagnostische Bedeutung. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **159**, 63-70.

- Godglück, G. (1953). Die Unterscheidung der Brucellatypen (Abortus Bang-Suis-Melitensis). *Tierärztliche Umschau* **8**, 385-391.
- Göttler, V. (1952). Noch einmal: Reagentenbestände zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **7**, 423.
- Gottstein, B. (1995). Zystenbildende Kokzidien: Toxoplasma, Neospora, Sarcocystis. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* **125**, 890-898.
- Gottstein, B., Eperon, S., Dai, W. J., Cannas, A., Hemphill, A., Greif, G. (2001). Efficacy of toltrazuril and ponazuril against experimental Neospora caninum infection in mice. *Parasitology Research* **87**, 43-48.
- Gottstein, B., Hentrich, B., Wyss, R., Thur, B., Bruckner, L., Müller, N., Kaufmann, H., Waldvogel, A. (1999). Molekular- und immundiagnostische Untersuchungen zur bovinen Neosporose in der Schweiz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **141**, 59-68.
- Gottstein, B., Hentrich, B., Wyss, R., Thur, B., Busato, A., Stark, K. D., Müller, N. (1998). Molecular and immunodiagnostic investigations on bovine neosporosis in Switzerland. *International Journal for Parasitology* **28**, 679-691.
- Gräub, E. (1926a). Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte. Abortus Kommission. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **68**, 667-670.
- Gräub, E. (1926b). Rezension des Sammelberichts "Der Abortus des Rindes" von Miessner. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **68**, 48-50.
- Gräub, E. (1931). Über die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **73**, 331-363.
- Gräub, E. (1933). Seuchenhaftes Verwerfen beim Rind und die Bang-Krankheit des Menschen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **75**, 367-378.
- Gräub, E. (1934). Bundesratsbeschluss über die Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **76**, 209-216.
- Gräub, E. (1935). Über die Bekämpfung der Rindertuberkulose in England. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **77**, 145-156.
- Gräub, E. (1937). Grundsätzliches zur Frage der Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **79**, 20-26.
- Gräub, E. (1944). Zur Frage der Bekämpfung des seuchenhaften Verwerfens. Bemerkungen über die Tätigkeit der Abortuskommission der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte von 1937-1943. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **86**, 312-314.
- Gräub, E. (1954). 20 Jahre Schutzimpfungsversuche gegen die Rindertuberkulose mit dem P-Stamm. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **96**, 443-463.
- Gray, M. D., Martin, S. W. (1980). An evaluation of screening programs for the detection of brucellosis in dairy herds. *Canadian Journal of Comparative Medicine* **44**, 52-60.
- Griffith, J. S. (1967). Self-replication and scrapie. *Nature* **215**, 1043-1044.
- Guillebeau (1914). Bericht zur Festgabe zur Einweihung der Neubauten der Universität Zürich über "Die Bekämpfung der Rindertuberkulose" von Ehrhardt, J. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **56**, 437-443.
- Guillebeau (1917). Rezension der Artikel "Die Bekämpfung der Rindertuberkulose durch Schutzimpfung" und "Was lehren die vom Veterinärinstitut der Universität Leipzig in der Praxis ausgeführten Rinderimmunisierungen über die Bedeutung der Schutzimpfung für die Bekämpfung der Rindertuberkulose?" von Eber, A. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **59**, 570-572.
- Haberkorn, A. (1996). Chemotherapy of human and animal coccidiosis: state and perspectives. *Parasitology Research* **82**, 193-199.
- Hall, W. H. (1990). Modern chemotherapy for brucellosis in humans. *Reviews of infectious diseases* **12**, 1060-1099.

- Hanna, J., Neill, S. D., O'Brien, J. J. (1989). Use of PPD and phosphatide antigens in an ELISA to detect the serological response in experimental bovine tuberculosis. *Research in Veterinary Science* **47**, 43-47.
- Hanna, J., Neill, S. D., O'Brien, J. J. (1992). ELISA tests for antibodies in experimental bovine tuberculosis. *Veterinary Microbiology* **31**, 243-249.
- Hässig, M., Gottstein, B. (2002). Epidemiological investigations of abortions due to *Neospora caninum* on Swiss dairy farms. *Veterinary Record* **150**, 538-542.
- Haupt, H. (1932). Unsere derzeitigen Kenntnisse über die Epizootiologie der Abortusbrucellose des Rindes. *Berliner tierärztliche Wochenschrift* **48**, 833-837.
- Haupt, H. (1940). Beobachtungen in einem frisch mit Bangschem Verkalben befallenen Bestande. *Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde* **75**, 20-28.
- Havas, L. (1980). Problems and new developments in the treatment of acute and chronic brucellosis in man. *Acta Tropica, Basel* **37**, 281-286.
- Hay, W. H., Shell, L. G., Lindsay, D. S., Dubey, J. P. (1990). Diagnosis and treatment of *Neospora caninum* infection in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **197**, 87-89.
- Hedström, H. (1935). Einige Versuche mit dem BCG-Impfstoff. *Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde* **69**, 128-137.
- Heim, D., Fatzer, R., Hornlimann, B., Vandevelde, M. (1997). Häufigkeit neurologischer Erkrankungen beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **139**, 354-362.
- Heim, D., Kihm, U. (1999). Bovine spongiform encephalopathy in Switzerland--the past and the present. *Revue scientifique et technique (Office International des Epizooties)* **18**, 135-144.
- Heim, D., Kreysa, J. (2002). Die Risikoabschätzung als Hinweis zur Verbreitung von BSE weltweit. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **144**, 710-715.
- Heim, D., Wilesmith, J. W. (2000). Surveillance of BSE. *Archives of Virology, Supplementum*, 127-133.
- Hein, H. (1955). Die Hämagglutinations- und Hämolysereaktion auf Tuberkulose. *Tierärztliche Umschau* **10**, 10-12.
- Hellmann, E. (1954). Morphologische Untersuchungen über das Wachstum von Tuberkelbakterien auf Mikrokulturen. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* **1**, 289-297.
- Hemphill, A., Muller, N., Sager, H., Gottstein, B. (2000). *Neospora caninum* und Neosporose - Grundlagenforschung am Institut für Parasitologie und mögliche Anwendungen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **142**, 257-261.
- Henricsson, E., Lindström, B. (1936). Zur Frage der biologischen Konstanz von *Brucella abortus bovis*. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **136**, 445-451.
- Hess, E. (1889). Die Symptomatologie der Tuberkulose des Rindes. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **31**, 153-173.
- Hess, E. (1954). Die therapeutische Beeinflussung des Rinderabortus Bang. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **96**, 583-588.
- Hett, A. R., Rüfenacht, J., Perler, L., Heim, D. (2002). Eine Methode zur Erkennung von BSE-Verdachtsfällen in der Gruppe der krankgeschlachteten Rinder während der ante mortem Untersuchung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **144**, 654-662.
- Hilali, M., Lindberg, R., Waller, T., Wallin, B. (1986). Enigmatic cyst-forming sporozoon in the spinal cord of a dog. *Acta Veterinaria Scandinavica* **27**, 623-625.
- Hilty, H. (1950a). Zur Nomenklatur, Symptomatologie und Therapie der Brucellosen (Eine vergleichende Studie bei Mensch und Tier). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **92**, 411-423.
- Hilty, H. (1950b). Zur Nomenklatur, Symptomatologie und Therapie der Brucellosen (Eine vergleichende Studie bei Mensch und Tier). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **92**, 481-509.
- Hilty, H. (1950c). Zur Nomenklatur, Symptomatologie und Therapie der Brucellosen (Eine vergleichende Studie bei Mensch und Tier). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **92**, 565-574.

- Hofmann, W. (1951). Die Brucellosen als Berufskrankheit für den Tierarzt. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **93**, 320-326.
- Hofmann, W., Flückiger, G. (1945). *Die Fortpflanzungsstörungen des Rindes und deren Behebung*. Verlag Hans Huber, Bern.
- Hoinville, L. J. (1994). Decline in the incidence of BSE in cattle born after the introduction of the 'feed ban'. *Veterinary Record* **134**, 274-275.
- Holada, K., Simak, J., Vostal, J. G. (2000). Transmission of BSE by blood transfusion. *Lancet* **356**, 1771-1772.
- Holz, C. (1949). Utilin zur Bekämpfung der Tuberkulose in der Veterinär-Medizin. *Tierärztliche Umschau* **4**, 192-193.
- Holz, W. (1955). Versuche zur Tb-Desinfektion mit Rhoniferol. *Tierärztliche Umschau* **10**, 287-291.
- Hong, C. B., Giles, R. C., Jr., Newman, L. E., Fayer, R. (1982). Sarcocystosis in an aborted bovine fetus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **181**, 585-588.
- Hörnlimann, B., Guidon, D., Griot, C. (1994). Risikoeinschätzung für die Einschleppung von BSE. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* **101**, 295-298.
- Hörnlimann, B., Riesner, D., Kretzschmar, H. (2001). *Prionen und Prionenkrankheiten*. edn. de Gruyter, Berlin.
- Houston, F., Foster, J. D., Chong, A., Hunter, N., Bostock, C. J. (2000). Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* **356**, 999-1000.
- Hubbert, W. T., Mc Culloch, W.F., Schnurrenberger, P.R. (1975). *Diseases transmitted from animals to man*. Charles C Thomas, Springfield, Illinois.
- Hussel, L. (1951a). Die Stellung der Tuberkulosebakterien in der Systematik der Mikroorganismen. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **6**, 458-462.
- Hussel, L. (1951b). Vergleichende Infektionsversuche mit bovinen Tuberkuloseerregern bei Goldhamstern und Meerschweinchen. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* **3**, 49-60.
- Innes, E. A., Wright, S. E., Maley, S., Rae, A., Schock, A., Kirvar, E., Bartley, P., Hamilton, C., Carey, I. M., Buxton, D. (2001). Protection against vertical transmission in bovine neosporosis. *International Journal for Parasitology* **31**, 1523-1534.
- Jack, E. J. (1988). Letters, Bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **122**, 142.
- Jäger, W. (1935). Die Zuchtstierfrage bei der Bekämpfung des seuchenartigen Verwerfens der Rinder. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **22**, 701-703.
- Jensen, A. M., Bjorkman, C., Kjeldsen, A. M., Wedderkopp, A., Willadsen, C., Ugglä, A., Lind, P. (1999). Associations of Neospora caninum seropositivity with gestation number and pregnancy outcome in Danish dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine* **40**, 151-163.
- Jerlov, S. (1935). Die Indikationen für Prabenentnahme bei der klinischen Untersuchung auf Lungentuberkulose. *Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **86**, 469-475.
- Johnson, C. T. (1988). Letters, Bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **122**, 142.
- Käppeli, P. (1925). Impfung gegen Tuberkulose, ein neues prophylaktisches Verfahren und seine Möglichkeit der Ausdehnung auf den Menschen. Vortrag von C. Guérin, Chef des Pasteurinstitutes in Lille, gehalten am 15. November 1924 anlässlich der Versammlung des Vereins holländischer Tierärzte in Utrecht. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **67**, 18-20.
- Karsten, K. (1953). Ein einfaches Gerät zur Feststellung von Banginfektionen durch die Ringprobe im Stalle oder anderswo. *Tierärztliche Umschau* **8**, 203-205.
- Kästli, P. (1947). Ein Beitrag zur Frage der Tuberkelbazillenausscheidung in der Milch tuberkulös erkrankter Kühe. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **89**, 103-126.
- Kerkhofs, P., Botton, Y., Thiange, P., Dekeyser, P., Limet, J. N. (1990). Diagnosis of bovine brucellosis by enzyme immunoassay of milk. *Veterinary Microbiology* **24**, 73-80.

- Kerr, W. R., Pearson, J. K. L., Rankin, J. E. F. (1958). A Brucellosis Survey in Dairy Herds with Particular Reference to Diagnostic Methods Including the Vaginal Mucus Test. *Veterinary Record* **70**, 503-508.
- Kharissov, C. K., Sakharova, R. V., Abouzarov, I. C. (1965). La méthode d'immunisation des bovins contre la Brucellose par la voie aérogène. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1119-1124.
- Kilchsperger, G. (1943). Beitrag zur mikroskopischen und serologischen Diagnostik des seuchenhaften Verwerfens (Abortus Bang) beim Rind. Dissertation an der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Zürich. S. 63.
- Kilchsperger, G. (1946). Zur Differenzierung der Brucellen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **88**, 556-562.
- Kimberlin, R. H. (1982). Scrapie agent: prions or virinos? *Nature* **297**, 107-108.
- Kitt, T. (1936). Das Exotuberkulin (Formoltuberkulin). *Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **87**, 586-587.
- Klaffke, O. (1996). Swiss cull to meet fears of BSE. *Nature* **383**, 289.
- Klemm, U., Ruppaner, R. (1999). Risikoabschätzung TSE. Ernst Basler + Partner, Zollikon.
- Klimmer, M. (1910). Ein Beitrag zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **52**, 382-406.
- Kludas, M. (1950). Ein Beitrag zur Färbung und Anreicherung von Tuberkelbakterien. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **156**, 137-138.
- Koch, W. (1948). Versuche mit Weizenkeimöl bei seuchenhaftem Verkalben. *Tierärztliche Umschau* **3**, 243-244.
- Körnlein, M. (1951). Über neuere Ergebnisse der Brucellose-Forschung (Zusammenfassung). *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **157**, 81-82.
- Korth, C., May, B. C., Cohen, F. E., Prusiner, S. B. (2001). Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **98**, 9836-9841.
- Kossmag, K. (1937). Eine neue wirksame Bekämpfung des seuchenhaften Verkalbens? *Tierärztliche Rundschau* **43**, 829-833.
- Krause, C. (1938). Über den Ablauf der Tuberkulose nach der Stadienlehre Rankes, ein geschichtlich beurteilender Überblick in die Medizin. *Tierärztliche Rundschau* **44**, 485-494.
- Krauss, H., Weber, A. (1986). *Zoonosen*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
- Kress, F. (1938). Zur Bekämpfung des seuchenartigen Verwerfens der Rinder mit einer Formolvakzine. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **25**, 338-342.
- Kriener, E. (1952). Der Stiebel-Eletron-Elektro-Milchentkeimer, ein wertvolles Gerät für die Tuberkulosebekämpfung. *Tierärztliche Umschau* **7**, 200-201.
- Krupski, A. (1941). Zur Frage der Treffsicherheit der subkutanen Tuberkulinprobe beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **83**, 287-292.
- Kuhlmann, H. (1936). Die diagnostische Auswertung des Zellbildes der Milch bei der tuberkulösen Euterentzündung des Rindes. *Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **87**, 229-233.
- Kunter, E. (1965). Ein Oberflächenfixationstest zur serologischen Diagnose der Rinderbrucellose. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* **19**, 757-762.
- Lahrtz, S. (2000). BSE ist auf den Menschen übertragbar. <http://www.nzz.ch/dossiers/2001/bse/2000.10.27-al-article6UX2C.html>.
- Lally, N. C., Jenkins, M. C., Dubey, J. P. (1996). Development of a polymerase chain reaction assay for the diagnosis of neosporosis using the *Neospora caninum* 14-3-3 gene. *Molecular and Biochemical Parasitology* **75**, 169-178.
- Langenscheidt, E. (1954). Das Objektträgerkulturverfahren als Mittel zum Nachweis der offenen Lungentuberkulose. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **160**, 565-576.



- Lasmez, C. I., Deslys, J. P., Demaimay, R., Adjou, K. T., Lamoury, F., Dormont, D., Robain, O., Ironside, J., Hauw, J. J. (1996). BSE transmission to macaques. *Nature* **381**, 743-744.
- Lässer, P. (1935). Bangsche Krankheit. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **22**, 703-705.
- Lawson, J. R. (1950). Strain 19 and the control of Brucellosis. *Veterinary Record* **62**, 823-835.
- Lekveichvili, N. S., Filimonenko, I. S. (1965). Matériaux sur le diagnostic allergique de la Tuberculose bovine. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1461-1470.
- Lembke, A. (1947). Untersuchungen an den Erregern der Tuberkulose. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **152**, 239-247.
- Lepper, A. W., Newton-Tabrett, D. A., Corner, L. A., Carpenter, M. T., Scanlan, W. A., Williams, O. J., Helwig, D. M. (1977). The use of bovine PPD tuberculin the single caudal fold test to detect tuberculosis in beef cattle. *Australian Veterinary Journal* **53**, 208-213.
- Lepper, A. W., Pearson, C. W. (1973). The route of infection in tuberculosis of beef cattle. *Australian Veterinary Journal* **49**, 266-267.
- Lepper, A. W., Pearson, C. W. (1975). The indirect fluorescent antibody test for the detection of circulating antibodies in bovine tuberculosis. *Australian Veterinary Journal* **51**, 256-261.
- Lepper, A. W., Pearson, C. W., Outteridge, P. M. (1973). Assessment of the bentonite flocculation test for detecting tuberculosis in cattle. *Australian Veterinary Journal* **49**, 445-450.
- Lerche, M. (1941). Die Beurteilung der Tuberkulose der Schlachttiere nach den Ausführungsbestimmungen A (ABA) zum Fleischbeschaugesetz vom 29.10.1940. *Tierärztliche Rundschau* **47**, 70-72.
- Lerche, M. (1949). Die Abortus-Bang-Ringprobe nach Fleischhauer und ihr diagnostischer Wert. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **4**, 21-27.
- Lerche, M., Ulbrich, F. (1950). Trockenimpfstoff zur Schutzimpfung für Kälber gegen Brucellose. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* **2**, 127-137.
- Leuthold, A. (1929a). Syrgotral zur Bekämpfung des seuchenhaften Bangschen Verwerfens beim Rinde. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **71**, 520-541.
- Leuthold, A. (1929b). Syrgotral zur Bekämpfung des seuchenhaften Bangschen Verwerfens beim Rinde. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **71**, 457-475.
- Leuthold, A. (1930). Beitrag zur Epidemiologie und Diagnostik des seuchenhaften Bangschen Verwerfens beim Rinde. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **72**, 145-157.
- Lichtenstern, G. (1936). Das in U.S.A. hergestellte Spezial "F" Intradermic Tuberkulin. *Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **87**, 409-412.
- Liebana, E., Aranaz, A., Mateos, A., Vilafranca, M., Gomez-Mampaso, E., Tercero, J. C., Alemany, J., Suarez, G., Domingo, M., Dominguez, L. (1995). Simple and rapid detection of Mycobacterium tuberculosis complex organisms in bovine tissue samples by PCR. *Journal of Clinical Microbiology* **33**, 33-36.
- Lightbody, K. A., Skuce, R. A., Neill, S. D., Pollock, J. M. (1998). Mycobacterial antigen-specific antibody responses in bovine tuberculosis: an ELISA with potential to confirm disease status. *Veterinary Record* **142**, 295-300.
- Lindsay, D. S. (2001). Neosporosis: an emerging protozoal disease of horses. *Equine Veterinary Journal* **33**, 116-118.
- Lindsay, D. S., Dubey, J. P. (1989). Neospora caninum (Protozoa: apicomplexa) infections in mice. *Journal of Parasitology* **75**, 772-779.
- Lindsay, D. S., Kelly, E. J., McKown, R. D., Stein, F. J., Plozer, J., Herman, J., Blagburn, B. L., Dubey, J. P. (1996a). Prevalence of Neospora caninum and Toxoplasma gondii antibodies in coyotes (Canis latrans) and experimental infections of coyotes with Neospora caninum. *Journal of Parasitology* **82**, 657-659.

- Lindsay, D. S., Steinberg, H., Dubielzig, R. R., Semrad, S. D., Konkle, D. M., Miller, P. E., Blagburn, B. L. (1996b). Central nervous system neosporosis in a foal. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **8**, 507-510.
- Löffler, W. (1955). *Die Brucellose als Anthrozoose*. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- Lopez Garcia, F., Zahn, R., Riek, R., Wuthrich, K. (2000). NMR structure of the bovine prion protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **97**, 8334-8339.
- Lorenzo, V., Pumarola, M., Siso, S. (2002). Neosporosis with cerebellar involvement in an adult dog. *Journal of Small Animal Practice* **43**, 76-79.
- Lourens, L. F. D. E. (1936). Die Tuberkulinreaktion beim Kochschen Tuberkulin und beim syntetischen Tuberkulin. *Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **87**, 433-435.
- Lucas, A. (1965). Le contrôle officiel des tuberculines destinées au diagnostic de la Tuberculose bovine. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1451-1459.
- Luder, W. (1948). Eindrücke aus Dänemark. 1. Die Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **90**, 604-607.
- Ludwig, H. (1924a). Beitrag zur Kenntnis des infektiösen Abortus beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **66**, 591-606.
- Ludwig, H. (1924b). Beitrag zur Kenntnis des infektiösen Abortus beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **66**, 555-570.
- Ludwig, H. (1924c). Beitrag zur Kenntnis des infektiösen Abortus beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **66**, 519-531.
- Lüthi, T. (2001). Zahlreiche BSE-Tests, aber noch keinen für Blut. <http://www.nzz.ch/dossiers/2001/bse/2001.02.28-ij-article76VCY.html>.
- Magnus, K. (1966). Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 3. Risk of pulmonary tuberculosis after human and bovine infection. *Bulletin of the World Health Organization (WHO/OMS)* **35**, 483-508.
- Magnusson, H. (1926). Über Abortusinfektion beim Stier. *Berliner tierärztliche Wochenschrift* **42**, 460-462.
- Maissouradze, G. I. (1965). Microbes antagonistes des Brucella et essais en vue d'obtenir de nouveaux antibiotiques spécifiques contre la Brucellose des animaux domestiques. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1185-1190.
- Marinovic, Z., Senn, B. (1991). Die bovine spongiforme Enzephalopathie: eine Übersicht. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **133**, 349-362.
- Marsh, R. F. (1993). Bovine spongiform encephalopathy: a new disease of cattle? *Archives of Virology, Supplementum* **7**, 255-259.
- Maus, M. (1956). Vitamin E und seine Bedeutung in der Brucellosebekämpfung. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **11**, 442-445.
- McAllister, M. M., Bjorkman, C., Anderson-Sprecher, R., Rogers, D. G. (2000). Evidence of point-source exposure to *Neospora caninum* and protective immunity in a herd of beef cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **217**, 881-887.
- McAllister, M. M., Dubey, J. P., Lindsay, D. S., Jolley, W. R., Wills, R. A., McGuire, A. M. (1998). Dogs are definitive hosts of *Neospora caninum*. *International Journal for Parasitology* **28**, 1473-1478.
- McAllister, M. M., Huffman, E. M., Hietala, S. K., Conrad, P. A., Anderson, M. L., Salman, M. D. (1996a). Evidence suggesting a point source exposure in an outbreak of bovine abortion due to neosporosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **8**, 355-357.
- McAllister, M. M., McGuire, A. M., Jolley, W. R., Lindsay, D. S., Trees, A. J., Stobart, R. H. (1996b). Experimental neosporosis in pregnant ewes and their offspring. *Veterinary Pathology* **33**, 647-655.
- McCaughey, W. J., Purcell, D. A. (1973). Brucellosis in bulls. *Veterinary Record* **93**, 336-337.

- McCausland, I. P., Badman, R. T., Hides, S., Slee, K. J. (1984). Multiple apparent *Sarcocystis* abortion in four bovine herds. *Cornell Veterinarian* **74**, 146-154.
- McDiarmid, A. (1950). Comparison of the immunity produced in cattle by the inoculation of Br. abortus Strain 19 intradermally, intracaudally and subcutaneously. *Veterinary Record* **62**, 361-364.
- McGregor, A. (1996). BSE fears stir the Swiss. *Lancet* **347**, 1035.
- McNamee, P. T., Trees, A. J., Guy, F., Moffett, D., Kilpatrick, D. (1996). Diagnosis and prevalence of neosporosis in cattle in Northern Ireland. *Veterinary Record* **138**, 419-420.
- Meisinger, G. (1969). Untersuchungen über die ökonomischen Auswirkungen der Rindertuberkuloseerkrankung auf die Produktivität der Rinderbestände. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **24**, 806-809.
- Merz, P. A., Rohwer, R. G., Kascsak, R., Wisniewski, H. M., Somerville, R. A., Gibbs, C. J., Jr., Gajdusek, D. C. (1984). Infection-specific particle from the unconventional slow virus diseases. *Science* **225**, 437-440.
- Merz, P. A., Somerville, R. A., Wisniewski, H. M., Iqbal, K. (1981). Abnormal fibrils from scrapie-infected brain. *Acta Neuropathologica* **54**, 63-74.
- Messerli, W. (1954). Untersuchungen über Vorkommen, Ursachen und Erkennung von unspezifischen Tuberkulinreaktionen beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **96**, 287-312.
- Middleton, D. J., Barlow, R. M. (1993). Failure to transmit bovine spongiform encephalopathy to mice by feeding them with extraneural tissues of affected cattle. *Veterinary Record* **132**, 545-547.
- Miessner, K. (1931). 7. und 8. Sammelbericht der Reichszentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten für die Zeit vom 1. April 1929 bis 31. März 1931. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* **39**, 693.
- Minor, R. (1999). Bovine tuberculosis. *Veterinary Record* **144**, 595-596.
- Moine, G. (1967). Un demi-siècle de prophylaxies successives de la tuberculose bovine dans une exploitation du Cambresis. Conclusions. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* **40**, 181-185.
- Moine, G., Hublart, M. (1968). Prophylaxie de la tuberculose bovine. I. - Exigences et difficultés de la finition. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* **41**, 383-388.
- Moine, G., Hublart, M. (1969). Prophylaxie de la tuberculose bovine. II. - Exigences et difficultés de la finition. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* **42**, 211-218.
- Momcilovic, D., Rasooly, A. (2000). Detection and analysis of animal materials in food and feed. *Journal of Food Protection* **63**, 1602-1609.
- Morales, E., Trigo, F. J., Ibarra, F., Puente, E., Santacruz, M. (2001a). Neosporosis in Mexican dairy herds: lesions and immunohistochemical detection of *Neospora caninum* in fetuses. *Journal of Comparative Pathology* **125**, 58-63.
- Morales, E., Trigo, F. J., Ibarra, F., Puente, E., Santacruz, M. (2001b). Seroprevalence study of bovine neosporosis in Mexico. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **13**, 413-415.
- Morgan, K. L. (1988). Bovine spongiform encephalopathy: time to take scrapie seriously. *Veterinary Record* **122**, 445-446.
- Morse, E. V., Smith, E., Schmidt, E. (1952). A Comparison Of The ABR, Capillary Tube, Milk Whey And Blood Serum Agglutination Tests. *Veterinary Medicine* **47**, 48-51.
- Mostafa, I. E. (1967). The relationship between bovine farcy and tuberculosis. *Veterinary Record* **81**, 74-75.
- Moynagh, J., Schimmel, H. (1999). Tests for BSE evaluated. Bovine spongiform encephalopathy. *Nature* **400**, 105.
- Müller, H., Kollmann, O. (1956). Zur Frage der Entstehung unspezifischer Tuberkulinreaktionen. *Tierärztliche Umschau* **11**, 212-214.

- Murphy, C., Breen, C., Rogers, M., Giese, M. (2001). Interferon gamma and prostaglandin in BSE-infected cattle. *Cytokine* **13**, 169-173.
- Musshafen, S. (2002). Prionics AG und PrioSense vereinen Kräfte zur Entwicklung des ersten diagnostischen Lebendtests für Rinderwahnsinn und die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. <http://www.prionics.ch/prionics-d.htm>.
- Nabholz, A. (1969). Ursache von Reinfektionen nach Tilgung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **111**, 154-159.
- Nabholz, A., Beglinger, F. (1953a). Erfahrungen bei der Verwendung des syrischen Goldhamsters für die Tuberkulosedagnostik. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **95**, 28-32.
- Nabholz, A., Heusser, H. (1953b). Fragen der praktischen Diagnostik und Bekämpfung des Rinderabortus Bang. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **95**, 651-662.
- Nägeli, B. (1892). Über das Auftreten der Tuberkulosis beim Schlachtvieh. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **34**, 88-93.
- Nardelli, L. (1965). Les méthodes de diagnostic et les réactions biologiques utilisées en Italie dans les opérations de prophylaxie de la Tuberculose et de la Brucellose bovines. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1419-1432.
- Nassal, J. (1956). Experimenteller Beitrag zur unterschiedlichen Chemoresistenz der Tuberkelbakterien. *Tierärztliche Umschau* **11**, 54-57.
- Nathanson, N., Wilesmith, J., Griot, C. (1997). Bovine spongiform encephalopathy (BSE): causes and consequences of a common source epidemic. *American Journal of Epidemiology* **145**, 959-969.
- Nemec, M., Hidioglou, M., Nielsen, K., Proulx, J. (1990). Effect of vitamin E and selenium supplementation on some immune parameters following vaccination against brucellosis in cattle. *Journal of Animal Science* **68**, 4303-4309.
- Newell, D. G., Hewinson, R. G. (1995). Control of bovine tuberculosis by vaccination. *Veterinary Record* **136**, 459-463.
- Nicolaus, W. (1936a). Untersuchungen über die chronische Lungentuberkulose des Rindes; I. Erscheinungsformen. *Tierärztliche Rundschau* **42**, 143-149.
- Nicolaus, W. (1936b). Untersuchungen über die chronische Lungentuberkulose des Rindes; II. Genese. *Tierärztliche Rundschau* **42**, 246-251.
- Nicoletti, P. (1980). The epidemiology of bovine brucellosis. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* **24**, 69-98.
- Nicoletti, P., Milward, F. W., Hoffmann, E., Altvater, L. (1985). Efficacy of long-acting oxytetracycline alone or combined with streptomycin in the treatment of bovine brucellosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **187**, 493-495.
- Nieberle, K. (1936). Entstehung und Entwicklung der Tuberkulose des Rindes. *Tierärztliche Rundschau* **42**, 63-70.
- Nielsen, K. H., Kelly, L., Gall, D., Nicoletti, P., Kelly, W. (1995). Improved competitive enzyme immunoassay for the diagnosis of bovine brucellosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **46**, 285-291.
- Nishikawa, Y., Mikami, T., Nagasawa, H. (2002). Vaccine development against *Neospora caninum* infection. *Journal of Veterinary Medical Science* **64**, 1-5.
- Niznansky, F. (1954). Erfahrungen bei der Brucellose bei Tieren und Menschen in der CSR. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* **8**, 212-216.
- Nowlan, P. F., de Geus, H. (1985). Use of EDTA modified antigen in the serodiagnosis of bovine brucellosis. *Veterinary Record* **116**, 13.
- Nuesch, A. (1908). Zum infektiösen Abortus des Rindes. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **50**, 323-326.
- O'Reilly, L. M., MacDonagh, O. E. (1977). Chronic human brucellosis and anti-anergic treatment with levamisole. *Veterinary Record* **101**, 103.

- O'Toole, D., Jeffrey, M. (1987). Congenital sporozoan encephalomyelitis in a calf. *Veterinary Record* **121**, 563-566.
- Obendorf, D. L., Murray, N., Veldhuis, G., Munday, B. L., Dubey, J. P. (1995). Abortion caused by neosporosis in cattle. *Australian Veterinary Journal* **72**, 117-118.
- Oesch, B. (1999). Detection of disease-specific PrP for routine diagnosis of BSE and scrapie (oral presentation). 34.
- Oesch, B., Westaway, D., Walchli, M., McKinley, M. P., Kent, S. B., Aebersold, R., Barry, R. A., Tempst, P., Teplow, D. B., Hood, L. E., et al. (1985). A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* **40**, 735-746.
- Ogino, H., Watanabe, E., Watanabe, S., Agawa, H., Narita, M., Haritani, M., Kawashima, K. (1992). Neosporosis in the aborted fetus and newborn calf. *Journal of Comparative Pathology* **107**, 231-237.
- Oppermann, T. (1933). Randbemerkung zum Kapitel "Abortus Bang des Rindes". *Tierärztliche Rundschau* **39**, 489-490.
- Orlov, E. S. (1965). Efficacité de l'emploi et perfectionnement des moyens spécifiques de prophylaxie de la Brucellose. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1091-1106.
- Ortuno, A., Castella, J., Almeria, S. (2002). Seroprevalence of antibodies to *Neospora caninum* in dogs from Spain. *Journal of Parasitology* **88**, 1263-1266.
- Ott (1938). Bang-Infektion und Phenol-Injektion. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **80**, 445-448.
- Otter, A., Jeffrey, M., Scholes, S. F., Helmick, B., Wilesmith, J. W., Trees, A. J. (1997). Comparison of histology with maternal and fetal serology for the diagnosis of abortion due to bovine neosporosis. *Veterinary Record* **141**, 487-489.
- Packer, R. A. (1990). Veterinarians challenge Dr. Robert Koch regarding bovine tuberculosis and public health. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **196**, 574-575.
- Pallaske, G. (1936). Die wesentlichen Fragen der neueren Tuberkuloseforschung und ihre Bedeutung für die Fleischbeschau. *Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **87**, 61-67.
- Pallaske, G. (1951). Zur Ausscheidungsfrage der Tiertuberkulose. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* **5**, 95-114.
- Parish, S. M., Maag-Miller, L., Besser, T. E., Weidner, J. P., McElwain, T., Knowles, D. P., Leathers, C. W. (1987). Myelitis associated with protozoal infection in newborn calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **191**, 1599-1600.
- Parnas, J. (1975). Letter: The brucellosis damages case and zoonoses risks. *Veterinary Record* **97**, 189.
- Parnas, J., Krüger, W., Töppich, E. (1966). *Die Brucellose des Menschen*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin.
- Peretz, D., Williamson, R. A., Kaneko, K., Vergara, J., Leclerc, E., Schmitt-Ulms, G., Mehlhorn, I. R., Legname, G., Wormald, M. R., Rudd, P. M., Dwek, R. A., Burton, D. R., Prusiner, S. B. (2001). Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature* **412**, 739-743.
- Perler, L., Heim, D., Geiser, F., Müller, H. K., Kihm, U. (2000). 10 Jahre BSE in der Schweiz: Der Verlauf einer aussergewöhnlichen Krankheit. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **142**, 657-664.
- Peters, M., Wagner, F., Schares, G. (2000). Canine neosporosis: clinical and pathological findings and first isolation of *Neospora caninum* in Germany. *Parasitology Research* **86**, 1-7.
- Pfenninger, W. (1923). Zur Diagnose der Bazillenausscheider in der Milch beim durch Bac. Bang verursachten infektiösen Verwerfen des Rindes. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **65**, 600-609.
- Pfenninger, W. (1926). Bekämpfung des seuchenhaften Abortus des Rindes durch Impfung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **68**, 303-318.
- Pickering, J. P. (1975). Letter: Brucellosis 45/20 vaccine. *Veterinary Record* **96**, 20.

- Poliakov, A. A. (1965). Les mesures zoo-sanitaires dans les foyers d'infection brucellique. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1077-1090.
- Poppe (1929). Die Banginfektion des Menschen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **71**, 41-43.
- Pritchard, D. G. (1988). A century of bovine tuberculosis 1888-1988: conquest and controversy. *Journal of Comparative Pathology* **99**, 357-399.
- Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* **216**, 136-144.
- Prusiner, S. B. (1991). Molecular biology of prion diseases. *Science* **252**, 1515-1522.
- Prusiner, S. B., Scott, M., Foster, D., Pan, K. M., Groth, D., Mirenda, C., Torchia, M., Yang, S. L., Serban, D., Carlson, G. A., et al. (1990). Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* **63**, 673-686.
- Purdey, M. (1996a). The UK epidemic of BSE: slow virus or chronic pesticide-initiated modification of the prion protein? Part 1: Mechanisms for a chemically induced pathogenesis/transmissibility. *Medical Hypotheses* **46**, 429-443.
- Purdey, M. (1996b). The UK epidemic of BSE: slow virus or chronic pesticide-initiated modification of the prion protein? Part 2: An epidemiological perspective. *Medical Hypotheses* **46**, 445-454.
- Purdey, M. (1998). High-dose exposure to systemic phosmet insecticide modifies the phosphatidylinositol anchor on the prion protein: the origins of new variant transmissible spongiform encephalopathies? *Medical Hypotheses* **50**, 91-111.
- Purdey, M. (2000). Ecosystems supporting clusters of sporadic TSEs demonstrate excesses of the radical-generating divalent cation manganese and deficiencies of antioxidant co factors Cu, Se, Fe, Zn. Does a foreign cation substitution at prion protein's Cu domain initiate TSE? *Medical Hypotheses* **54**, 278-306.
- Raybould, T. J., Chantler, S. (1980). Serological differentiation between infected and vaccinated cattle by using purified soluble antigens from *Brucella abortus* in a hemagglutination system. *Infection and Immunity* **29**, 435-441.
- Reichel, M. P. (2000). *Neospora caninum* infections in Australia and New Zealand. *Australian Veterinary Journal* **78**, 258-261.
- Riederer, L. (1955). Wertschätzung des "Utilins", in der Hand des praktischen Tierarztes bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Tierärztliche Umschau* **10**, 259-261.
- Riedmüller, L. (1934). Organisation der Bangbekämpfung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **76**, 617-629.
- Ritacco, V., de Kantor, I. N., Barrera, L., Nader, A., Bernardelli, A., Torrea, G., Errico, F., Fliess, E. (1987). Assessment of the sensitivity and specificity of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of mycobacterial antibodies in bovine tuberculosis. *Zentralblatt für Veterinärmedizin B* **34**, 119-125.
- Ritacco, V., Lopez, B., Barrera, L., Nader, A., Fliess, E., de Kantor, I. N. (1990). Further evaluation of an indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Zentralblatt für Veterinärmedizin B* **37**, 19-27.
- Ritter, H. (1940). Bakteriologische und serologische Studien über die offene Tuberkulose des Rindes. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **145**, 157-163.
- Roberts, T., Murrell, K. D., Marks, S. (1994). Economic losses caused by foodborne parasitic diseases. *Parasitology Today* **10**, 419-423.
- Rogivue, C., Gottwein, J., Glatzel, M. (2002). Transmissible spongiforme Enzephalopathien beim Menschen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **144**, 685-690.
- Rolle, M., Mayr, A. (1966). *Mikrobiologie und allgemeine Seuchenlehre*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Romand, S., Thulliez, P., Dubey, J. P. (1998). Direct agglutination test for serologic diagnosis of *Neospora caninum* infection. *Parasitology Research* **84**, 50-53.

- Romero, C., Pardo, M., Grillo, M. J., Diaz, R., Blasco, J. M., Lopez-Goni, I. (1995). Evaluation of PCR and indirect enzyme-linked immunosorbent assay on milk samples for diagnosis of brucellosis in dairy cattle. *Journal of Clinical Microbiology* **33**, 3198-3200.
- Rothel, J. S., Jones, S. L., Corner, L. A., Cox, J. C., Wood, P. R. (1990). A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon-gamma and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Australian Veterinary Journal* **67**, 134-137.
- Rothel, J. S., Jones, S. L., Corner, L. A., Cox, J. C., Wood, P. R. (1992). The gamma-interferon assay for diagnosis of bovine tuberculosis in cattle: conditions affecting the production of gamma-interferon in whole blood culture. *Australian Veterinary Journal* **69**, 1-4.
- Rotov, V. I. (1965). Chimio prophylaxie de la Tuberculose bovine. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1513-1524.
- Roux, J. (1979). Epidémiologie et prévention de la brucellose. *Bulletin of the World Health Organization* **57**, 179-194.
- Rühlmann, D. (1960). Bibliographie des deutschsprachigen Schrifttums zur Erforschung und Bekämpfung von anzeigepflichtigen Tierseuchen: eine Zusammenstellung der von 1935-1956 erschienenen Monographien. Dissertation an der Veterinärmedizinischen Fakultät, S. 482.
- Rühlmann, D., Podell, M., Oglesbee, M., Dubey, J. P. (1995). Canine neosporosis: a case report and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* **31**, 174-183.
- Saborio, G. P., Permanne, B., Soto, C. (2001). Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* **411**, 810-813.
- Sachweh, P. (1938). Ist man berechtigt, den Bang-Abort als Seuche zu bezeichnen? *Tierärztliche Rundschau* **44**, 119-123.
- Sachweh, P. (1941). Zur Flockungsreaktion bei Abortus Bang. *Tierärztliche Rundschau* **47**, 250-251.
- Sackmann, W. (1953). Die Bedeutung der chronischen Tierseuchen für die Milchwirtschaft. Dissertation an der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Zürich. S. 177.
- Sackmann, W. (1954). Die Gruppenmilch-Serologie zur Feststellung der Rinderbrucellose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **96**, 659-664.
- Sager, H., Fischer, I., Furrer, K., Strasser, M., Waldvogel, A., Boerlin, P., Audige, L., Gottstein, B. (2001). A Swiss case-control study to assess Neospora caninum-associated bovine abortions by PCR, histopathology and serology. *Veterinary Parasitology* **102**, 1-15.
- Sagmeister, M., Gessner, U., Kind, C., Horisberger, B. (1995). Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings auf kongenitale Toxoplasmose. *Schweizerische medizinische Wochenschrift, Supplementum* **65**, 103S-112S.
- Savey, M., Belli, P., Coudert, M. (1993). Encéphalopathie spongiforme bovine en Europe. Present et future. *Veterinary Research* **24**, 213-225.
- Saxer, E. (1940). Neuere über die Brucellosen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **82**, 496-514.
- Saxer, E. (1945). Neuere Erfahrungen auf dem Gebiet der Brucellosen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **87**, 316-327.
- Saxer, E. (1952). Weitere Untersuchungen über die tuberkulöse Reinfektion beim Rind und ihren Einfluss auf die Resistenz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **94**, 741-760.
- Schaller, O., Fatzer, R., Stack, M., Clark, J., Cooley, W., Biffiger, K., Egli, S., Doherr, M., Vandevelde, M., Heim, D., Oesch, B., Moser, M. (1999). Validation of a western immunoblotting procedure for bovine PrP(Sc) detection and its use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Acta Neuropathologica* **98**, 437-443.
- Schaller, P., Schwermer, H., Heim, D. (2002). Zwölf Jahre Erfahrung in der Schweiz: Quo vadis BSE? *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **144**, 716-727.

- Schares, G., Rauser, M., Sondgen, P., Rehberg, P., Barwald, A., Dubey, J. P., Edelhofer, R., Conraths, F. J. (2000). Use of purified tachyzoite surface antigen p38 in an ELISA to diagnose bovine neosporosis. *International Journal for Parasitology* **30**, 1123-1130.
- Scheibe, H. (1937). Beweist ein positiver Agglutinationswert des Milchserums das Ausscheiden von Abortus-Bang-Bakterien mit der Milch? *Tierärztliche Rundschau* **43**, 417-421.
- Scheibner, E. (1976). Spezifitätsgrenzen der Brucellose-Langsamagglutination. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* **89**, 300-302.
- Schellenberg, K. (1914). Eine neuere Tuberkulosestatistik. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **56**, 479-482.
- Schicker, E. (1997). Dissertation. Dissertation an der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Zürich.
- Schilf, E. A. (1968). Brucellosis eradication program, its present and future status. *Journal of Dairy Science* **51**, 1121-1125.
- Schimmel, D., Erler, W., Bauer, G., Erler, R. (1965). Untersuchungen an Rindersera, die in der Brucellose-Langsamagglutination verdächtig reagieren. III. Säulenchromatographische und immunoelektrophoretische Untersuchungen. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **20**, 795-799.
- Schliesser, T. (1972). Stand und Bedeutung der Tuberkulose der Haustiere 10 Jahre nach Abschluss der Sanierung. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* **85**, 191-195.
- Schliesser, T. (1982). Zur Geschichte und Entwicklung der Rindertuberkulose-Bekämpfung. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene [A]* **251**, 326-340.
- Schmid, G. (1944). Die Impfung von Kühen mit Abortus Bang-Vakzine Buck 19. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **87**, 188-191.
- Schmid, G. (1945). Die Impfung von Kühen mit Abortus Bang-Vakzine Buck 19. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **87**, 188-191.
- Schmid, G. (1947). Beobachtungen über die Buck-Impfung in einem Bestande des schweizerischen Mittellandes während den Jahren 1943-1947. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **39**, 468-476.
- Schmid, G. (1949). Untersuchungen über die Ausscheidung von Bang-Keimen mit der Milch. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **91**, 491-494.
- Schmid, G., Schmid, H.R., Birn, C. (1952). Über die differenzierte Diagnose der Tuberkulose des Rindes mit Hilfe der Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **94**, 794-806.
- Schmid, G., Wyler, R. (1953). Über die therapeutische Verwendbarkeit des Na-PAS und Ca-PAS beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **95**, 269-274.
- Schmidt, G. (1954). Untersuchungen über die Verwendbarkeit des Hämolyse-Tests nach Middlebrook zur Diagnose der Eutertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **96**, 51-56.
- Schöchli, A. (1949). Über die Bekämpfung der Rindertuberkulose während der Sömmerung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **91**, 186-197.
- Schock, A., Innes, E. A., Yamane, I., Latham, S. M., Wastling, J. M. (2001). Genetic and biological diversity among isolates of *Neospora caninum*. *Parasitology* **123**, 13-23.
- Schöne, W. (1950). Über die Anwendung der Komplementbindung und einer neuen Mikromethode zum serologischen Nachweis der Abortus-Bang-Infektion beim Rind. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* **2**, 111-118.
- Schreiber, W. (1986). *Infectio: ansteckende Krankheiten in der Geschichte der Medizin*. Editiones Roche, Basel.
- Schreuder, B. E., Straub, O. C. (1996). BSE: a European problem. *Veterinary Record* **138**, 575.



- Schreuder, B. E., Wilesmith, J. W., Ryan, J. B., Straub, O. C. (1997). Risk of BSE from the import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Union. *Veterinary Record* **141**, 187-190.
- Schulz, J. A., Rossow, N. (1975). *Lehrbuch der Rinderkrankheiten*. S. Hirzel Verlag, Leipzig.
- Schurig, G. G., Roop, R.M., Bagchi, T., Boyle, S., Buhrmann, D., Sriranganathan, N. (1991). Biological properties of RB51; a stable rough strain of *Brucella abortus*. *Veterinary Microbiology* **28**, 171-188.
- Schurig, G. G., Sriranganathan, N., Corbel, M. J. (2002). Brucellosis vaccines: past, present and future. *Veterinary Microbiology* **90**, 479-496.
- Scott, A. C., Done, S. H., Venables, C., Dawson, M. (1987). Detection of scrapie-associated fibrils as an aid to the diagnosis of natural sheep scrapie. *Veterinary Record* **120**, 280-281.
- Seelemann, M. (1941a). Betrachtungen zur Frage der Bekämpfung der Abortus-Banginfektion des Rindes durch Impfungen und hygienische Massnahmen. Rückblick und Ausblick. II. Teil: Über die mit der Verimpfung virulenter (lebender) Kulturen verbundenen Gefahren und Nachteile. *Tierärztliche Rundschau* **47**, 522-526.
- Seelemann, M. (1941b). Betrachtungen zur Frage der Bekämpfung der Abortus-Banginfektion des Rindes durch Impfungen und hygienische Massnahmen. Rückblick und Ausblick. III. Teil: Hygienische Massnahmen oder Immunisierung? *Tierärztliche Rundschau* **47**, 565-568.
- Seelemann, M. (1942). Betrachtungen zur Frage der Bekämpfung der Abortus-Banginfektion des Rindes durch Impfungen und hygienische Massnahmen. Ausblick. V. Teil: Die staatlicherseits aus den bisherigen Erfahrungen mit virulenten und avirulenten Kulturen gezogenen Schlussfolgerungen. *Tierärztliche Rundschau* **48**, 57-60.
- Seelemann, M. (1953). 12 Jahre Abortus-Bang-Bekämpfung. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **8**, 133-139.
- Seelemann, M. (1956). Mehr Klarheit und Einheitlichkeit bei der Brucellose-Schutzimpfung. *Tierärztliche Umschau* **11**, 284-287.
- Seelemann, M., Green, W. (1937). Die Brauchbarkeit der Flockungsreaktion nach Meinicke für die serologische Ermittlung bangpositiver Milchproben. *Tierärztliche Rundschau* **43**, 386-387.
- Seelemann, M., Wolf, C.H., Pfeffer, A. (1938). Versuche einer Beeinflussung der Abortus-Bang-Infektion mit Hilfe von Serobortan und D-Vakzine. *Tierärztliche Rundschau* **44**, 615-620.
- Seiferle, E. (1930a). Rezension der Dissertation "Das Diophtin und seine Bedeutung als Tuberkulosedagnostikum verglichen mit Alttuberkulin und Phymatinsalbe" von Menneken, J. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **72**, 107.
- Seiferle, E. (1930b). Über die Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **72**, 343-362.
- Selbherr, H. (1953). Zur Klärung zweifelhafter Reaktionen bei der intrakutanen Tuberkulinprobe in tuberkulosefreien Rinderbeständen. *Tierärztliche Umschau* **8**, 312-316.
- Shivaprasad, H. L., Ely, R., Dubey, J. P. (1989). A Neospora-like protozoon found in an aborted bovine placenta. *Veterinary Parasitology* **34**, 145-148.
- Simpson, V. R. (2002). Wild animals as reservoirs of infectious diseases in the UK. *Veterinary Journal* **163**, 128-146.
- Simpson, V. R., Monies, R. J., Riley, P., Crome, D. S. (1997). Foxes and neosporosis. *Veterinary Record* **141**, 503.
- Sivakumaran, M. (2000). Transmission of BSE by blood transfusion. *Lancet* **356**, 1771-1772.
- Solera, J., Espinosa, A., Martinez-Alfaro, E., Sanchez, L., Geijo, P., Navarro, E., Escribano, J., Fernandez, J. A. (1997). Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **41**, 80-84.

- Soto, C., Kascsak, R. J., Saborio, G. P., Aucouturier, P., Wisniewski, T., Prelli, F., Kascsak, R., Mendez, E., Harris, D. A., Ironside, J., Tagliavini, F., Carp, R. I., Frangione, B. (2000). Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides. *Lancet* **355**, 192-197.
- Stekel, D. J., Nowak, M. A., Southwood, T. R. (1996). Prediction of future BSE spread. *Nature* **381**, 119.
- Stemshorn, B. W., Forbes, L. B., Eaglesome, M. D., Nielsen, K. H., Robertson, F. J., Samagh, B. S. (1985). A comparison of standard serological tests for the diagnosis of bovine brucellosis in Canada. *Canadian Journal of Comparative Medicine* **49**, 391-394.
- Stockmayer, W. (1950). Zur Frage der Vereinheitlichung der Tuberkulinprobe. *Tierärztliche Umschau* **5**, 131-133.
- Stoll, L. (1954). Die Neutralrotreaktion nach Dubos in der Tbc-Diagnostik. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **9**, 278-280.
- Strebel, M. (1884). Zum enzootischen und epizootischen Verwerfen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **26**, 27-29.
- Strebel, M. (1886). Rezension des Artikels "Über das seuchenhafte Verwerfen der Kühe" von Nocard. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **29**, 182-186.
- Strebel, M. (1888a). Rezension des Artikels "Experimentalstudien über die Übertragung der Tuberkulose durch die ausgeathmete und die atmosphärische Luft" von Cadéac und Malet. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **30**, 277-289.
- Strebel, M. (1888b). Rezension des Vortrags "Die Widerstandskraft der Tuberkelbacillen gegenüber den natürlichen Zerstörungsursachen. Seine Zerstreuung durch die Fliegen" von Spillmann. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **30**, 220-221.
- Strebel, M. (1891). Beitrag zum Vorkommen der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **33**, 196-198.
- Strebel, M. (1892). Beitrag zum Vorkommen der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **34**, 149-151.
- Strebel, M. (1893). Dritter Kongress für das Studium der Tuberkulose des Menschen und der Tiere. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **35**, 283-286.
- Strebel, M. (1895). Beitrag zum Vorkommen der Tuberkulose beim Rinde. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **37**, 39-40.
- Strebel, M. (1899). Zur Frequenz der Rindertuberkulose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **41**, 264-267.
- Sutherland, S. S. (1980). Immunology of bovine brucellosis. *Veterinary Bulletin* **50**, 359-368.
- Taylor, D. M. (1989a). Bovine spongiform encephalopathy and human health. *Veterinary Record* **125**, 413-415.
- Taylor, D. M. (1989b). Scrapie agent decontamination: implications for bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **124**, 291-292.
- Taylor, D. M., Ferguson, C. E., Bostock, C. J., Dawson, M. (1995). Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **136**, 592.
- Thilsted, J. P., Dubey, J. P. (1989). Neosporosis-like abortions in a herd of dairy cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **1**, 205-209.
- Thoen, C. O., Jarnagin, J. L., Muscoplat, C. C., Cram, L. S., Johnson, D. W., Harrington, R., Jr. (1980). Potential use of lymphocyte blastogenic responses in diagnosis of bovine tuberculosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* **3**, 355-361.
- Thornes, R. D. (1977). Chronic human brucellosis and anti-anergic treatment with levamisole. *Veterinary Record* **101**, 27-30.
- Tomppert, H. (1951). Die Bedeutung der Exposition für die Verbreitung der Rindertuberkulose, untersucht am unterschiedlichen Verseuchungsgrad der Altersstufen beim männlichen und weiblichen Rindern. *Tierärztliche Umschau* **6**, 39-44.

- Tranas, J., Heinzen, R. A., Weiss, L. M., McAllister, M. M. (1999). Serological evidence of human infection with the protozoan *Neospora caninum*. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* **6**, 765-767.
- Trees, A. J., Davison, H. C., Innes, E. A., Wastling, J. M. (1999). Towards evaluating the economic impact of bovine neosporosis. *International Journal for Parasitology* **29**, 1195-1200.
- Trees, A. J., Davison, H. C., Williams, D. J., Otter, A., Bellworthy, S. J. (1996). Neosporosis project. *Veterinary Record* **139**, 299.
- Trees, A. J., Guy, F., Tennant, B. J., Balfour, A. H., Dubey, J. P. (1993). Prevalence of antibodies to *Neospora caninum* in a population of urban dogs in England. *Veterinary Record* **132**, 125-126.
- Urfer, J. P. (1951). Influence de l'âge, du sexe et de la castration dans l'infection de *Brucella abortus*. Dissertation an der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Zürich. S. 47.
- v. Hutyla, F., Marek, J., Manninger, R. (1938). *Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere*. Gustav Fischer, Jena.
- Van der Hoeden, J. (1964). *Zoonoses*. Elsevier, Amsterdam.
- Vandeveld, M., Zurbriggen, A., Fatzer, R. (1992). Die spongiformen Enzephalopathien mit besonderer Berücksichtigung der bovinen spongiformen Enzephalopathie. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* **122**, 887-892.
- Viatschko, H. (1949). Die Brauchbarkeit des syrischen Goldhamsters als Versuchstier zum Tuberkulosenachweis. *Tierärztliche Umschau* **4**, 243-244.
- Wagener, K. (1937a). Die Bedeutung des *Bacterium abortus Bang* für die Entstehung des seuchenhaften Verkalbens. *Tierärztliche Rundschau* **43**, 383-386.
- Wagener, K., Mitscherlich, E. (1951). Fortschritte in der kulturellen Differenzierung der Tuberkelbakterientypen. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **157**, 87-96.
- Wagener, K., Nicolaus, W. (1937b). Untersuchungen über die Leistungen des freiwilligen Tuberkulose-Bekämpfungsverfahrens. *Tierärztliche Rundschau* **43**, 55-61.
- Wagner (1929). Rezension des Artikels "Die Entwicklung der Rindertuberkulose-Bekämpfung" von Flückiger, G. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **71**, 152-153.
- Waldner, C. L., Janzen, E. D., Ribble, C. S. (1998). Determination of the association between *Neospora caninum* infection and reproductive performance in beef herds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **213**, 685-690.
- Waldrup, K. A. (1996). Comments on bovine tuberculosis research and testing. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **209**, 1996.
- Walther, B. (1945). Die Bedeutung des Typus *bovinus* der Tuberkelbazillen für tödliche Tuberkulose der Erwachsenen. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **87**, 417-429.
- Walther, A. (1951). Kann eine Bekämpfung der Rindertuberkulose allein auf freiwilliger Basis noch länger verantwortet werden? *Monatshefte für Veterinärmedizin* **6**, 331-334.
- Walther, A. (1956). Über Fortpflanzungsstörungen in latent infizierten Abortus-Bang-Beständen. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **11**, 445-449.
- Weber, A. (1982). Zur gegenwärtigen Brucellose-Situation bei Tieren in der Bundesrepublik Deutschland. *Tierärztliche Umschau* **37**, 570-574.
- Weidenmüller, H., Krieglsteiner, B. (1956). Aerosol- oder Sprühdesinfektion mit Formalin in tuberkuloseverseuchten Ställen? *Tierärztliche Umschau* **11**, 137-138.
- Weidmann, B. (2001). Können Creutzfeldt-Jakob-Kranke bald behandelt werden? <http://www.nzz.ch/dossiers/2001/bse/2001.11.14-ft-article7R61L.html>.
- Weissmann, C. (1991a). Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature* **349**, 569-571.
- Weissmann, C. (1991b). A 'unified theory' of prion propagation. *Nature* **352**, 679-683.
- Wellmann, G. (1951). Blutsaugende Insekten als mechanische Brucellenüberträger. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **156**, 414-426.

- Wellmann, G. (1952). Experimentelle Untersuchungen über die Möglichkeit der Brucellenübertragung durch Insekten. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **159**, 71-86.
- Wells, G. A. (1988). Letters, Bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **122**, 142.
- Wells, G. A., Dawson, M., Hawkins, S. A., Green, R. B., Dexter, I., Francis, M. E., Simmons, M. M., Austin, A. R., Horgan, M. W. (1994). Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **135**, 40-41.
- Wells, G. A., Hawkins, S. A., Green, R. B., Austin, A. R., Dexter, I., Spencer, Y. I., Chaplin, M. J., Stack, M. J., Dawson, M. (1998). Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Veterinary Record* **142**, 103-106.
- Wells, G. A., Scott, A. C., Johnson, C. T., Gunning, R. F., Hancock, R. D., Jeffrey, M., Dawson, M., Bradley, R. (1987). A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Veterinary Record* **121**, 419-420.
- Wells, G. A., Wilesmith, J. W. (1995). The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathology* **5**, 91-103.
- Wetzel (1929). 5. und 6. Sammelbericht der Reichszentrale für die Bekämpfung der Aufzuchtkrankheiten für die Zeit vom 1. April 1927 bis zum 31. März 1928 und vom 1. April 1928 bis zum 31. März 1929. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* **37**, 673.
- Weynants, V., Godfroid, J., Limbourg, B., Saegerman, C., Letesson, J. J. (1995). Specific bovine brucellosis diagnosis based on in vitro antigen-specific gamma interferon production. *Journal of Clinical Microbiology* **33**, 706-712.
- Wilesmith, J. W., Hoinville, L. J., Ryan, J. B., Sayers, A. R. (1992a). Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986-1990. *Veterinary Record* **130**, 197-201.
- Wilesmith, J. W., Ryan, J. B. (1992). Bovine spongiform encephalopathy: recent observations on the age-specific incidences. *Veterinary Record* **130**, 491-492.
- Wilesmith, J. W., Ryan, J. B. (1993). Bovine spongiform encephalopathy: observations on the incidence during 1992. *Veterinary Record* **132**, 300-301.
- Wilesmith, J. W., Ryan, J. B., Atkinson, M. J. (1991). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *Veterinary Record* **128**, 199-203.
- Wilesmith, J. W., Ryan, J. B., Hueston, W. D. (1992b). Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bonemeal inclusion in proprietary concentrates. *Research in Veterinary Science* **52**, 325-331.
- Wilesmith, J. W., Ryan, J. B., Hueston, W. D., Hoinville, L. J. (1992c). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. *Veterinary Record* **130**, 90-94.
- Wilesmith, J. W., Wells, G. A., Cranwell, M. P., Ryan, J. B. (1988). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Veterinary Record* **123**, 638-644.
- Wilesmith, J. W., Wells, G. A., Ryan, J. B., Gavier-Widen, D., Simmons, M. M. (1997). A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record* **141**, 239-243.
- Wilhelm, J. (1950). Gedanken über die bisherigen erfolglosen Bekämpfungsmassnahmen gegen Tbc und Geschlechtskrankheiten der Rinder. *Tierärztliche Umschau* **5**, 357-359.
- Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S. N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A., Smith, P. G. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* **347**, 921-925.
- Wille, R. (1936a). Das Problem der Verkalbeseuche und ihre Bekämpfung durch "Frühbehandlung". *Tierärztliche Rundschau* **42**, 527-532.
- Wille, R. (1936b). Das Problem der Verkalbeseuche und ihre Bekämpfung durch "Frühbehandlung". *Tierärztliche Rundschau* **42**, 545-546.

- Williams, E. S., Young, S. (1980). Chronic Wasting Disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *Journal of Wildlife Diseases* **16**, 89-98.
- Williams, E. S., Young, S. (1982). Spongiform Encephalopathy of Rocky Mountain elk. *Journal of Wildlife Diseases* **18**, 465-471.
- Wisniowski, J., Krolak, M. (1965). Evaluation of the use of the complement fixation test applied in Poland in the diagnosis of brucellosis in cattle in connection with the proposal of an international standard. *Bulletin de l'Office International des Epizooties* **63**, 1319-1342.
- Witoszynskyj, G. (1951). Zur Chemotherapie der Tuberkulose. *Wiener Tierärztliche Monatschrift* **38**, 582-593.
- Witte, J. (1931). Ueber die Verwertbarkeit der neuen Meinicke-Klärungsreaktion (Originalreaktion nach Meinicke) für die Diagnose des infektiösen Abortus. *Berliner tierärztliche Wochenschrift* **47**, 841-845.
- Wood, P. R., Corner, L. A., Plackett, P. (1990). Development of a simple, rapid in vitro cellular assay for bovine tuberculosis based on the production of gamma interferon. *Research in Veterinary Science* **49**, 46-49.
- Wood, P. R., Corner, L. A., Rothel, J. S., Baldock, C., Jones, S. L., Cousins, D. B., McCormick, B. S., Francis, B. R., Creeper, J., Tweddle, N. E. (1991). Field comparison of the interferon-gamma assay and the intradermal tuberculin test for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Australian Veterinary Journal* **68**, 286-290.
- Wood, P. R., Corner, L. A., Rothel, J. S., Ripper, J. L., Fifis, T., McCormick, B. S., Francis, B., Melville, L., Small, K., de Witte, K., et al. (1992). A field evaluation of serological and cellular diagnostic tests for bovine tuberculosis. *Veterinary Microbiology* **31**, 71-79.
- Wood, P. R., Rothel, J. S. (1994). In vitro immunodiagnostic assays for bovine tuberculosis. *Veterinary Microbiology* **40**, 125-135.
- Wouda, W. (1998). *Neospora abortion in cattle: aspects of diagnosis and epidemiology*. E-linkwijk, Utrecht.
- Wouda, W. (2000). Diagnosis and epidemiology of bovine neosporosis: a review. *Veterinary Quarterly* **22**, 71-74.
- Wouda, W., Dubey, J. P., Jenkins, M. C. (1997a). Serological diagnosis of bovine fetal neosporosis. *Journal of Parasitology* **83**, 545-547.
- Wouda, W., Moen, A. R., Visser, I. J., van Knapen, F. (1997b). Bovine fetal neosporosis: a comparison of epizootic and sporadic abortion cases and different age classes with regard to lesion severity and immunohistochemical identification of organisms in brain, heart, and liver. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **9**, 180-185.
- Wurzer, A. (1951). Zum Nachweis von Tuberkelbakterien in Milch, Lungen- und Gebärmuttereschleimproben. (Vergleich zwischen Kultur und Tierversuch unter Berücksichtigung des syrischen Goldhamsters). *Tierärztliche Umschau* **6**, 164-168.
- Wyss, G. (1912). Über die Behandlungsmethode "Albrechtsen" zur Bekämpfung der Sterilität der Kühe und einige Mitteilungen über seuchenhaften Abortus. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **54**, 557-572.
- Wyssmann, E. (1912). Rezension des Artikels "Über den infektiösen Abortus des Rindes" von Zwick. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **54**, 200-202.
- Wyssmann, E. (1918). Rezension des Artikels "Heil- und Schutzimpfungen von Rindern mit dem Friedmannschen Tuberkulosemittel" von Gutknecht, O. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **60**, 555-556.
- Wyssmann, E. (1921). Rezension des Artikels "Die subkonjunktivale Probe, ein neues Verfahren zur Feststellung der Tuberkulose am lebenden Rind" von Hilz, E. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **63**, 384.
- Wyssmann, E. (1924). Rezension des Artikels "Zur Frage der Bekämpfung des ansteckenden Verkaltens" von Gminder, A. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **66**, 351-353.

- Wyssmann, E. (1926). Rezension des Artikels "Zur Frage: Ist der Bacillus abortus Bang für Menschen pathogen?" von Steinert, K. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **68**, 403-404.
- Wyssmann, E. (1932). Über ansteckendes Verwerfen und Unfruchtbarkeit beim Rind. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **74**, 416-435.
- Wyssmann, E. (1938). Bemerkungen zu vorstehendem Artikel von Dr. Ott. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **80**, 448-450.
- Yamane, I., Kokuho, T., Shimura, K., Eto, M., Shibahara, T., Haritani, M., Ouchi, Y., Sverlow, K., Conrad, P. A. (1997). In vitro isolation and characterisation of a bovine Neospora species in Japan. *Research in Veterinary Science* **63**, 77-80.
- Zahn, R., Liu, A., Luhrs, T., Riek, R., von Schroetter, C., Lopez Garcia, F., Billeter, M., Calzolari, L., Wider, G., Wuthrich, K. (2000). NMR solution structure of the human prion protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **97**, 145-150.
- Zeh, O. (1940). Die Frischmilch-Schnellagglutination mit der Abortus-Bang-Testpaste nach Schönberg und Imig als Hilfsmittel für die Abortusbekämpfung. *Veterinär-medizinische Nachrichten*, 37-42.
- Zeller, H. (1931). Ätiologie und Prophylaxe der Brucellosen. Abortus und Melitensis. Übertragung auf den Menschen. *Berliner tierärztliche Wochenschrift* **47**, 565-572.
- Zeller, H., Henninger, E. (1947). Die Entwicklung der Bekämpfung der Abortus-Bang-Infektion des Rindes in Deutschland. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **2**, 129-132.
- Zhan, Y. F., Stanley, E. R., Cheers, C. (1991). Prophylaxis or treatment of experimental brucellosis with interleukin-1. *Infection and Immunity* **59**, 1790-1794.
- Ziemann, H. (1928). Zur Therapie des seuchenhaften Abortus der Rinder mit Kollargol bzw. ähnlichen Präparaten. *Berliner tierärztliche Wochenschrift* **44**, 49.
- Zimmermann, E. (1935). Die bakterizide Wirkung organischer Säuren gegenüber Bangbazillen. Möglichkeit einer Chemotherapie. *Zentralblatt für Bakteriologie - Abt. I Orig.* **134**, 215-221.
- Zschokke, E. (1889). Der Kampf gegen die Tuberkulosis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **31**, 57-80.
- Zschokke, E. (1896). Zur Tuberkulosebekämpfung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **38**, 97-107.
- Zschokke, E. (1924). Zur Tuberkulosebekämpfung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **66**, 607-609.
- Zürcher, W. (1946). Behandlungsversuche mit "Ephynal" in Abortus Bang verseuchten Rinderbeständen. Dissertation an der Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Bern. S. 48.
- Zwick (1914). Über das seuchenhafte Verwerfen der Haustiere, p. 257. 10. internationale tierärztliche Kongress, London.
- Zwicky, H. (1942). Die Bekämpfung der Rindertuberkulose auf breiterer Basis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **84**, 211-223.

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, welche zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Im besonderen bei:

Herrn **PD Dr. med. vet. M. Hässig** für die gute Leitung und Betreuung der Arbeit

Frau **Prof. Dr. phil I M. Herren** für die Gestaltung des historischen Seminars über die Zoonosen und für die wichtigen Informationen

Frau **cand. phil I B. Fritschy** für die Informationen und die komplementäre Zusammenarbeit

Nicht zuletzt bei allen Freunden, Bekannten und Kollegen, die mir in irgend einer Weise geholfen haben, dieses Ziel zu erreichen.

# Lebenslauf

## Personalien

Claudio Arnoldo Paganini  
Geboren am 11. Oktober 1976 in Poschiavo, Schweiz  
Bürger von Brusio (GR)

## Ausbildung

1983-1989	Primarschule in Poschiavo (GR)
1989-1992	Sekundarschule in Poschiavo (GR)
1992-1997	Kantonsschule Chur, Matura Typus C
1997-2002	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
2002	Staatsexamen an der Universität Zürich

Im Jahr 2003 Doktorand bei PD Dr. med. vet. Michael Hässig, Abteilung Ambulanz und Bestandesmedizin, Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich.